

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 618.3 – 07:616.12-008.318

### ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДЕТРЕНДНОГО ФЛУКТУАЦИОННОГО АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА МАТЕРИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

С.А. Клещенко<sup>1</sup>, Р.Р. Мандрова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ "НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний", Новокузнецк

<sup>2</sup>ГОУ ДПО "Институт усовершенствования врачей", Новокузнецк

E-mail: serg\_kle29@mail.ru

### INFORMATIVE VALUE OF MATERNAL HEART RATE VARIABILITY DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS FOR GESTATIONAL COMPLICATIONS PROGNOSIS

S.A. Kleshchenogov<sup>1</sup>, R.R. Mandrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk

<sup>2</sup>Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk

Цель: оценить информативность параметра детрендного флукуационного анализа (DFA) variability ритма сердца (BPC) матери для раннего прогнозирования гестационной патологии с учетом особенностей нейровегетативной регуляции у беременных. Обследованы 102 соматически здоровые женщины с неосложненной беременностью (контроль, Кон) и 469 беременных легкого и среднего акушерского риска с различными формами патологии беременности (ПБ), установленной ретроспективно (после родов). Учитывались категории позднего гестоза, задержки развития плода, аномалии родовой деятельности и невынашивания. Средний возраст и гестационный срок женщин на момент обследования составил 24,9±4,7 года и 21,2±3,1 недель (M±SD) соответственно. Первородящих было 70,1%. Было выявлено снижение DFA в динамике умеренной произвольной гипервентиляции (не более 1,5 МОД, определенной в покое), найдено в 61,4 и 6,2% случаев ПБ и Кон групп соответственно (p<0,001) у женщин с вегетативным дисбалансом в виде симпатического преобладания (гиперактивности). Таким образом, отношение правдоподобия положительного результата (LR<sup>+</sup>) теста DFA равнялось 0,614/0,062=9,9. Для сравнения, вне нагрузочных проб и при наличии у беременных одного из видов измененного вегетативного профиля (симпатикотонического, ваготонического или бароактивного) величина LR<sup>+</sup> составляла лишь 1,4. Положительный результат теста DFA в виде снижения данного показателя на фоне произвольной гипервентиляции матери при исходно повышенной симпатической активности у беременных увеличивает претестовые шансы развития гестационной патологии почти в 10 раз. Это позволяет рассматривать данный тест в качестве "золотого стандарта" для раннего прогноза осложнений беременности.

**Ключевые слова:** патология беременности, variability ритма сердца, ранний прогноз.

Aim: to assess the prognostic value of maternal heart rate variability (HRV) detrended fluctuation analysis (DFA) for the early prediction of gestational pathology taking into account special characteristics of neuroautonomic regulation in pregnant women. We have examined 102 somatically healthy women with uncomplicated pregnancy (control, Con) and 469 women at low and moderate pregnancy risk with different types of gestational pathology (GP group) diagnosed retrospectively (after delivery). The categories of obstetric complications considered were preeclampsia, intrauterine growth restriction, labor abnormalities and miscarriage. Mean age and gestational time at the moment of exam were 24.9±4.7 yrs. and 21.2±3.1 wks. (M±SD) respectively. 70.1% of them were primiparas. DFA decrease in dynamics of maternal moderate voluntary hyperventilation (not more than 1.5 of respiratory minute volume determined at rest), was found in 61.4 and 6.2% of GP and Con groups respectively (p<0.001) in women with autonomic misbalance of sympathetic predominance (overactivity). So, positive likelihood ratio (LR<sup>+</sup>) of DFA test was 0.614/0.062=9.9. As a comparison, women at unload condition and with one of the biased autonomic profile (sympathicotonic, vagotonic or baroactive) show LR<sup>+</sup> value as low as 1.4. The positive DFA test result in the form of this index decrease under maternal voluntary hyperventilation upon initial condition of increased sympathetic activity in pregnant women enhances pretest odds for gestational pathology approximately tenfold. It makes this test informatively valuable as much as "gold standard" for the early prediction of pregnancy complications.

**Key words:** maternal heart rate variability, detrended fluctuation analysis, early prognosis.

В настоящее время очевидно, что реальная профилактика акушерских осложнений, обуславливающих высокие, не имеющие тенденции к снижению в нашей стране статистические показатели перинатальной, детской и материнской патологии, возможна лишь на основе раннего прогнозирования. Вместе с тем современная концепция пренатальной диагностики и прогноза [5] акцентирует внимание в основном на состоянии внутриутробного плода, тогда как патофизиология материнского организма в данном плане исследована значительно меньше. Важность ее для гестационного процесса не вызывает сомнений, так как организм матери является непосредственной внешней средой для плода, выступая на ранних этапах беременности доминирующим звеном в системе мать-плод [1]. По-видимому, главное затруднение в эффективной оценке “материнских факторов” при прогнозировании гестационных нарушений состоит в отсутствии явных признаков аномалий у матери на доклинической стадии. Исследователями подчеркивается неспецифичность этих ранних проявлений патологии беременности, которые носят характер физиологической дизадаптации [6]. Однако принятие диагностических решений в условиях ограниченной информации возможно с использованием функциональных нагрузочных проб, помогающих выявить скрытые патологические процессы. В наших работах было показано, что умеренная гипервентиляция (не превышающая 1,5 МОД, определенного в состоянии покоя), являясь безопасной для беременных, создает условия для манифестации у матери ряда признаков неблагоприятного течения беременности уже в сроках 14–22 недель [3]. Диагностические критерии при этом были основаны на показателях вариабельности ритма сердца (BPC) матери и доплерометрических индексах плацентарного кровотока.

Доказательность прогноза во многом связана с применением адекватных методов оценки информативности диагностических процедур и получаемых при этом данных. В последние годы для задач такого рода с успехом применяется теорема Байеса о соотношении претестовой и послетестовой вероятности [8]. Смысл байесовского подхода состоит в возможности количественной оценки увеличения претестовой вероятности некоторого события (болезни или гипотезы о возникновении болезни) в результате применения процедуры тестирования. Понятие “теста” в данном случае включает любые приемы, позволяющие расширить знания о пациенте и болезни, в том числе анамнез, клиническое исследование и функциональные нагрузочные пробы. Как известно, простейшей мерой оценки соотношения пре- и послетестовой вероятности является так называемое “отношение правдоподобия” (LR, от англ. *likelihood ratio*). LR определяется как частное от деления относительного количества результатов теста, правильно подтверждающих гипотезу о наличии болезни (истинно положительных результатов), к относительному количеству ложноположительных результатов теста [7].

Цель работы: оценить информативность показателя нелинейной динамики BPC матери – параметра детрентного флукуационного анализа (DFA) – для раннего прогнозирования гестационной патологии в случайной вы-

борке беременных малого и среднего акушерского риска. Поставленные задачи:

- 1) изучить распределение спектральных видов BPC в группе беременных;
- 2) оценить информативность BPC матери в статических условиях (вне нагрузочных проб);
- 3) оценить информативность DFA при пробе с умеренной гипервентиляцией.

## Материал и методы

В данной работе использовался методологический подход “случай–контроль”. Исследована группа из 571 беременной, которые по балльной оценке были отнесены к группам легкого и среднего акушерского риска. Средний возраст женщин составил  $24,9 \pm 4,7$  года (здесь и далее: среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение), гестационный срок на момент обследования –  $21,2 \pm 3,1$  недель. Первородящих было 70,1%. Клиническая характеристика течения и исходов беременностей производилась ретроспективно при анализе стандартных медицинских документов (истории беременности и родов). Были сформированы контрольная группа из 102 соматически здоровых женщин с неосложненной беременностью и основная группа из 469 беременных с различными формами гестационной патологии. Указанные группы существенно не отличались по числу первородящих, средним показателям возраста, срока беременности, частоте сердечных сокращений и среднединамическому артериальному давлению (АД).

Подгруппы по видам акушерской патологии формировались относительно ведущего синдрома, при этом во многих случаях наблюдались сочетанные нарушения. Согласно международной классификации МКБ 10 (классы XV, XVI), были учтены следующие категории:

- 1) задержка развития плода;
- 2) поздний гестоз (преэклампсия);
- 3) патологическое течение беременности с признаками угрозы невынашивания;
- 4) спонтанные преждевременные роды;
- 5) аномалии родовой деятельности (слабость потуг, дискоординация сокращений матки, стремительные роды и др.).

Нозологическая неспецифичность BPC у беременных, показанная нами в предыдущих работах [3], позволила объединить в одну группу женщин с различными формами осложнений беременности. В структуре гестационной патологии около половины случаев (49%) данной группы составили аномалии родовой деятельности. Приблизительно у третьей части (36%) отмечалась задержка развития плода (ЗРП) на фоне компенсированной (86% данной подгруппы) и субкомпенсированной (14%) хронической фетоплацентарной недостаточности. Неблагоприятное течение беременности с признаками угрозы невынашивания наблюдалось у 10,4% женщин основной группы. Гестоз 2-й половины беременности был диагностирован у 7,5% женщин, спонтанные досрочные роды – в 6,8% наблюдений. В 17% случаев гестоз сопровождался синдромом ЗРП.

## Процедура

Запись электрокардиограмм (ЭКГ) производилась в положении женщин сидя после адаптации к обстановке. ЭКГ регистрировалась в одном из стандартных отведений. Объектом анализа являлась изменчивость во времени последовательных межсистолических интервалов от зубца R электрокардиограммы до последующего зубца R (RR-интервал). Серии из 256 RR подвергались компьютерному анализу по соответствующим программам. Для цифрового преобразования сигнала применяли отечественный прибор “ВНС-ритм” (“Нейрософт”, Иваново). Регистрация тахограмм проводилась в двух состояниях женщин: 1) исходное (фон) и 2) умеренная гипервентиляция – углубленное дыхание с произвольной частотой. Степень гипервентиляционной нагрузки не превышала 1,5 МОД, определенного в состоянии покоя испытуемых.

## Показатели

Изучались спектрально-частотные (frequency domain) показатели variability ритма сердца, рекомендованные международными стандартами [9]. Учитывались величины спектральной плотности мощности (СПМ) колебаний кардиоритма по максимальной амплитуде пика в соответствующем частотном диапазоне ( $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ). На основании данных спектрального анализа все реализации тахограмм классифицировались по видам ВРС в соответствии с ранее описанной методикой [4]. Коротко отметим, что “оптимальный” вид ВРС характеризуется СПМ в пределах 3–16  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  для спектральных компонентов HF, LF и 25–125  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  для VLF-компонента. При этом соотношение амплитуд спектральной мощности VLF/LF/HF остается приблизительно в пропорции 10/1/2. Спектры ВРС со сниженным уровнем СПМ (менее 3  $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ) в HF-диапазоне частот оценивались как “симпатикотонические”. Случаи высокоэнергетических (свыше 16  $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ) спектров ВРС в LF-диапазоне при величине VLF в пределах 25–125  $\text{мс}^2/\text{Гц}$  относили к “бароактивным”. Наблюдения с повышенной мощностью (более 16  $\text{мс}^2/\text{Гц}$ ) колебаний в HF-диапазоне спектра ВРС интерпретировались как “ваготонические”. Таким образом, различали виды ВРС оптимальные (Опт), ваготонические (Ваг), бароактивные (Бар) и симпатикотонические (Сим).

В качестве показателя нелинейной динамики кардиоритма использовали параметр детрентного флуктуационного анализа (DFA). Данный метод был предложен С.-К. Peng и соавт. для изучения степени нелинейности и самоподобия (фрактальности) биологических колебательных процессов. DFA представляет собой метод наименьших квадратов, модифицированный для стохастических процессов [10]. Применительно к variability ритма сердца параметр DFA учитывает автокорреляционную функцию величины кардиоинтервала в разных масштабах времени. Полностью случайный процесс лишен подобной зависимости, тогда как физиологические колебания в здоровом организме отличаются хорошо выраженной характеристикой самоподобия.

Для оценки прогностической значимости показателей рассчитывались величины чувствительности, специфичности и другие критерии информативности [2]. Все

расчеты производились по встроенным алгоритмам стандартного пакета программ Microsoft Excel.

## Результаты

Ранее нами было показано, что одним из наиболее информативных признаков для раннего обнаружения гестационной патологии является динамический показатель нелинейной динамики (DFA) кардиоритма беременных в виде его снижения в ответ на пробу с произвольной гипервентиляцией [3]. При выяснении степени диагностической значимости указанного признака следует считать его положительным результатом теста. “Положительность результата” означает в данном случае то обстоятельство, что процедура тестирования подтверждает наличие заболевания. Напротив, динамика DFA в виде прироста величины показателя при дыхательной пробе расценивалась как отрицательный результат теста, характеризующий нормальное течение беременности. Отметим, что эти критерии “работают” лишь при исходно повышенной симпатической и/или барорефлекторной активности у беременных (спектральные виды ВРС, классифицированные как “Сим” и “Бар” в исходном состоянии покоя). В общей выборке беременных таких наблюдений оказалось 265 (46,4% от общего числа обследованных). В таблицах сопряженности (табл. 1, 2) представлены данные, позволяющие определить диагностическую значимость теста DFA.

Истинно положительные результаты теста фиксируются при их наличии в группе патологии беременности, т.е. в тех случаях, когда имеется сочетание “плюс симптом”/“плюс болезнь” (+S/+D). Из таблиц 1, 2 видно, что таких наблюдений в подгруппах бароактивного и симпатикотонического видов ВРС было соответственно 75,8 и 61,4%. Эти значения характеризуют чувствительность теста (sensitivity, Se). Истинно отрицательные результаты теста отражены в сочетаниях “минус симптом”/“минус болезнь” (–S/–D). Они определяют специфичность теста (specificity, Sp). Для данной выборки значения Sp составили 77,8 и 93,8% в подгруппах бароактивного и симпатикотонического видов ВРС соответственно. Следовательно, специфичность теста DFA для обеих подгрупп беременных оказалась выше, чем его чувствительность.

Как известно, тесты с высокими значениями Se наиболее полезны для исключения заболевания, тогда как высокоспецифичные тесты эффективнее для подтверждения заболевания [8]. Иными словами, тест DFA при гипервентиляции, являясь высокоспецифичным в подгруппе симпатикотонического вида ВРС, при его положительных результатах с вероятностью 0,94 (93,8%) позволит выявить гестационную патологию на доклинической стадии ее развития. Шансы благоприятного исхода беременности при этом составят всего лишь  $(1 - 0,94)/0,94 = 0,06$ .

Другой подход для оценки послетестовой вероятности основан на вычислении “отношения правдоподобия” (likelihood ratio, LR). LR отражает степень изменения шансов события при положительном или отрицательном результатах тестирования по сравнению с претестовыми шансами. Отношение правдоподобия положительного результата ( $LR^+$ ) равно частному от деления вероятности

истинно положительных на вероятность ложноположительных результатов теста. По данным таблиц 1, 2, для подгрупп беременных с повышенной барорефлекторной и симпатической активностью значения  $LR^+$  составили соответственно  $0,758/0,222=3,4$  и  $0,614/0,062=9,9$ . Известно, что при  $LR^+$  порядка 10,0 процедура тестирования имеет высокое диагностическое значение [8]. Следовательно, тест DFA при гипервентиляции в подгруппе беременных с повышенной симпатической активностью отвечает данному критерию.

Отношение правдоподобия отрицательного результата ( $LR^-$ ) равно частному от деления вероятности ложноотрицательных на вероятность истинно отрицательных результатов теста. По данным таблиц 1 и 2, для подгрупп беременных с высокой барорефлекторной и симпатической активностью величина  $LR^-$  составила соответственно  $0,242/0,778=0,31$  и  $0,386/0,938=0,41$ . Известно, что высокая диагностическая значимость теста предполагает значения  $LR^-$ , равные 0,10 и менее [8]. Следовательно, тест DFA при его отрицательных результатах имеет недостаточную прогностическую информативность.

Для сравнения представим данные процентного распределения спектральных видов ВРС у беременных. Такое распределение может характеризовать диагностическую информативность ВРС матери в статическом плане, т.е. вне нагрузочных проб. Как говорилось выше, классификация видов ВРС основывается на результатах спектрального анализа RR-серий в состоянии покоя. В таблице 3 представлены данные для выборки из 141 испытуе-

мого со сравнимой численностью основной и контрольной групп. В группу патологии данной выборки были включены женщины, у которых в более поздних сроках беременности были диагностированы осложнения в виде позднего гестоза, ЗРП и спонтанных преждевременных родов.

Из таблицы видно, что доля оптимального вида variability ритма сердца, отражающего сбалансированный характер нейровегетативной регуляции, преобладала с высокой степенью значимости в контрольной группе беременных. Процент наблюдений с измененным спектральным профилем (ваготоническим, бароактивным и симпатикотоническим) с такой же степенью достоверности преобладал в основной группе беременных. Следовательно, в определенной степени вид спектра ВРС матери без применения нагрузочных проб может свидетельствовать о прогнозируемом характере течения беременности. Наличие у женщин оптимального вида спектра ВРС увеличивает шансы благоприятного течения беременности по сравнению с различными вариантами измененного вегетативного профиля. Для уточнения степени прогностической значимости статических показателей ВРС следовало упорядочить данные таблицы 3, представив их в виде соотношения положительных и отрицательных результатов тестирования, т.е. в виде таблицы сопряженности (табл. 4). Из представленных данных следует, что Se признака ВРС вне нагрузочных проб составляет 86,6%, Sp – 37,8%. Эти критерии основываются на представлении о несбалансированных видах ВРС ма-

Таблица 1

**Таблица сопряженности признака DFA в подгруппе беременных с повышенной барорефлекторной активностью**

Симптомы	Состояние		Всего наблюдений
	+D	-D	
+S	75,8	22,2	69
-S	24,2	77,8	31
Всего наблюдений	87	13	100

Примечание: DFA – параметр детрентного флукуационного анализа; +D и -D – соответственно наличие и отсутствие гестационной патологии; +S и -S – соответственно положительный и отрицательный результаты теста DFA при гипервентиляции. В ячейках таблицы отражены процентные доли сочетаний "симптом/болезнь".

Таблица 3

**Структура спектральных видов ВРС у беременных (%)**

Группы беременных	Спектральный вид ВРС		Всего наблюдений
	Опт	Ваг + Бар + Сим	
Контрольная	37,8	62,2	74
Основная	13,4	86,6	67
$\phi$	3,37	3,41	141
$p$	<0,001	<0,001	

Примечание: ВРС – вариабельность ритма сердца;  $\phi$  – критерий Фишера;  $p$  – уровень достоверности различий между контрольной и основной группами. Спектральные виды ВРС: Опт – оптимальный; Ваг – ваготонический; Бар – бароактивный; Сим – симпатикотонический.

Таблица 2

**Таблица сопряженности признака DFA в подгруппе беременных с повышенной симпатической активностью**

Симптомы	Состояние		Всего наблюдений
	+D	-D	
+S	61,4	6,2	89
-S	38,6	93,8	76
Всего наблюдений	142	23	165

Примечание: обозначения те же, что в таблице 1.

Таблица 4

**Таблица сопряженности признака спектрального вида ВРС у беременных**

Симптомы	Состояние		Всего наблюдений
	+D	-D	
+S	86,6	62,2	104
-S	13,4	37,8	37
Всего наблюдений	67	74	141

Примечание: ВРС – вариабельность ритма сердца; +D и -D – соответственно наличие и отсутствие гестационной патологии; +S и -S – соответственно положительный и отрицательный результаты теста ВРС при гипервентиляции. В ячейках таблицы отражены процентные доли сочетаний "симптом/болезнь".

тери как неблагоприятном факторе, который, вероятно, ассоциируется с формированием гестационной патологии.

Исходя из этих же данных, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста ВРС вне нагрузочной пробы составили соответственно:  $LR^+ = 0,866/0,622 = 1,4$  и  $LR^- = 0,134/0,378 = 0,35$ . Это означает, что тест ВРС (вне нагрузочной пробы) увеличивает в 1,4 раза при положительном результате и снижает в 2,9 раза (1/0,35) при отрицательном результате претестовые шансы развития гестационной патологии. Другими словами, наличие у беременной оптимального вида ВРС, отражающего сбалансированный тип нейровегетативной регуляции, почти в 3 раза снижает претестовые шансы развития акушерских осложнений. Сравнивая этот результат с диагностической эффективностью теста DFA при гипервентиляции, следует отметить, что последний является намного более информативным для раннего прогноза гестационной патологии, чем наличие того или иного вида ВРС у беременных в статическом состоянии.

### Заключение

В данной работе показано, что тест DFA с гипервентиляционной пробой (DFA<sup>HV</sup>) является прогностически высокоинформативным на доклинической стадии, увеличивая претестовые шансы формирования гестационной патологии почти в 10 раз при положительном результате тестирования и при наличии у беременной измененного вегетативного профиля в виде повышенной симпатической активности. Фактически из этого результата следует, что нелинейная динамика ритма сердца матери входит в качестве существенного элемента в функциональную систему двух организмов – матери и плода – в процессе беременности. Прогностический критерий DFA<sup>HV</sup> основан на бескровной и относительно простой процедуре тестирования и может с успехом дополнить уже имеющийся арсенал методов пренатальной диагностики.

### Литература

1. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. Акушерство. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.

2. Жижин К.С. Медицинская статистика. – Ростов н/Д.: Феникс, 2007. – 160 с.
3. Клещенко С.А. Нейровегетативная реактивность у беременных при различных формах гестационных нарушений // Бюл. СО РАМН. – 2011. – № 6. – С. 87–91.
4. Клещенко С.А. Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности (на основе спектрального компьютерного анализа кардиоритма матери): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 30 с.
5. Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А. и др. Пренатальный период: физиология и патология // Рос. вест. акуш.-гинеколога. 2010. № 2. С. 61–65.
6. Хохлов В.П. Адаптационные и дизадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 39 с.
7. Goodman S. Towards evidence-based medical statistics: 1. The Bayes factor // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 1005–1013.
8. Greenberg R., Daniels S., Flanders D. Medical Epidemiology. – 3rd edition. – New York: Lange Medical Books, 2001. – 215 p.
9. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
10. Peng C.-K., Havlin Sh., Stanley H. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos. – 1995. – Vol. 5. – P. 82–87.

Поступила 14.01.2014

### Сведения об авторах

**Клещенко Сергей Александрович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний».

Адрес: 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23.

E-mail: serg\_kle29@mail.ru.

**Мандрова Раиса Романовна**, канд. мед. наук, заведующая кафедрой функциональной диагностики, доцент Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей.

Адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.