

ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА МАТЕРИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

С.А. Клещеногов¹, Р.Р. Мандрова², Л.И. Погорелова²

¹НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк

²ГОУ ДПО Институт усовершенствования врачей, Новокузнецк

E-mail: serg_kle29@mail.ru

DYNAMICAL ANALYSIS OF MATERNAL HEART RATE VARIABILITY IN PREDICTING SPONTANEOUS PREMATURE LABOUR

S.A. Kleshchenogov¹, R.R. Mandrova², L.I. Pogorelova²

¹Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
Novokuznetsk

²Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk

Цель: оценить прогностическую значимость вариабельности ритма сердца (ВРС) беременных для раннего прогноза спонтанных преждевременных родов (ПР). Изучены спектральные, нелинейные и статистические показатели ВРС у 54 женщин с ПР и в сопоставимой по возрасту, паритету и массе тела группе 88 здоровых беременных. Анализ ВРС производился путем компьютерной обработки серий из 256 последовательных кардиоинтервалов на каждом из этапов обследования: состояние покоя, решение арифметической задачи и умеренная гипервентиляция. Средний срок беременности на момент исследования составил 20 недель (от 16 до 24 недель). Показано, что наиболее чувствительным предиктором ПР является скалярный параметр детрентного флуктуационного анализа (DFA). Условием выявления прогностического признака является наличие у беременных вегетативного дисбаланса, как в виде симпатического (S), так и парасимпатического (PS) преобладания, а также проба с умеренной гипервентиляцией (HV). Снижение DFA на фоне HV в подгруппе S наблюдалось у 71,4% женщин с ПР и лишь у 21,4% в контрольной группе женщин с тем же типом вегетативного дисбаланса ($p=0,005$). Напротив, увеличение DFA при HV в подгруппе PS основной группы отмечалось у 63,3%, тогда как в контрольной группе – у 25,9% беременных ($p=0,017$). Сделан вывод о том, что прогноз преждевременных родов с помощью динамического анализа ВРС эффективен, по меньшей мере, у 75% женщин уже в середине беременности.

Ключевые слова: преждевременные роды, вариабельность ритма сердца, ранний прогноз.

The aim of this work was to assess the prognostic value of the heart rate variability (HRV) in pregnant women for the early prediction of spontaneous premature labour (PL). We have studied spectral, non-linear and statistical measures of HRV in 54 women with PL and 88 healthy women with matched age, parity and body weight. Analysis of HRV was performed by

the computer processing of 256 successive cardiac intervals at each step of the analyses: rest, arithmetic task and moderate hyperventilation. The mean gestational time at the moment of exam was 20 weeks (from 16 to 24 wks). It was shown that detrended fluctuation analyses (DFA) turned out to be the most sensible predictor of PL. Detection of a diagnostic sign depends on the condition of the autonomic disbalance, either sympathetic (S) or parasympathetic (PS) prevalence type, and also requires exposure to moderate hyperventilation (HV). Decrease of DFA against HV was observed in 71.4% of S subgroup with PL and only in 21.4% of S control ($p = 0.005$). Vice versa, increase of DFA was distinct in 63.3% of the PS subgroup with PL and in 25.9% of the PS control ($p = 0.017$). We conclude that prediction of premature labour using dynamic HRV analysis with loading respiratory probe is effective in at least 75% of women in mid-pregnancy.

Key words: premature labour, maternal heart rate variability, early prediction.

Введение

Преждевременные роды (ПР) составляют серьезную проблему не только медицинского, но и социально-демографического характера. Они занимают ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. В России и большинстве развитых стран частота данного осложнения беременности колеблется от 6 до 12% [4]. При спонтанных ПР с сохранением целостности плодных оболочек причины прерывания беременности не установлены. Частота этих форм составляет 20–50% среди всех случаев досрочных родов [8]. В качестве патогенетических механизмов предполагается, в частности, измененный вегетативный статус материнского организма. Это косвенно подтверждается многочисленными наблюдениями, свидетельствующими о значении стрессогенных факторов в возникновении ПР [10].

В то же время клинические данные указывают на взаимосвязь патогенеза основных осложнений беременности: позднего гестоза (преэклампсии), синдрома задержки развития плода (СЗРП) и невынашивания беременности. Так, у женщин, имевших при первой беременности СЗРП, риск развития гестоза в последующие беременности возрастает. Наоборот, перенесенный в прошлом гестоз значительно «облегчает» впоследствии появление СЗРП, преждевременных родов и привычного невынашивания [15]. Развитие патологического симптомокомплекса обусловлено, с одной стороны, аномальной плацентацией, а с другой – своеобразной сенсibilизацией материнского организма на фоне общих сдвигов внутренней среды [15]. По всей вероятности, вегетативный статус женщин играет значительную роль в формировании гестационных осложнений. Наиболее ранние проявления патологии связаны с механизмами гомеостатической регуляции, поэтому оценивание нейровегетативного профиля беременных представляется перспективным для раннего прогноза гестационных осложнений.

Одним из способов оценки вегетативного статуса является изучение variability ритма сердца (ВРС). Последняя отражает важные свойства организма как целого: баланс вегетативной регуляции, способность к адаптации, стрессоустойчивость, резервы восстановления функций под влиянием патогенных факторов [6]. Известны показатели, характеризующие периодические, статистические и нелинейные свойства ВРС: спектральный анализ Фурье, фрактальная размерность, ляпуновские экспоненты, детрентный флуктуационный анализ, аппроксимированная энтропия и др. [1, 7, 11]. Сфера применения показателей ВРС до последнего времени ограничивалась сердечно-сосудистой, эндокринной, реже неврологической и психиатрической патологией (гипертоническая болезнь, ИБС,

гипертрофическая кардиомиопатия, сахарный диабет, вегетативная дистония, панические и депрессивные состояния и др.). В последние годы спектральный анализ и статистические показатели ВРС применялись также для изучения патогенеза осложнений беременности, таких как поздний гестоз, гестационная гипертензия, синдром задержки внутриутробного развития плода [11]. Показатели нелинейной динамики при беременности использовались главным образом для оценки ВРС плода.

Цель: изучить некоторые показатели кардиодинамики у беременных в связи с задачей раннего прогнозирования спонтанных преждевременных родов. В сравнительном аспекте учитывались статистические (величина и размах кардиоинтервала), частотные (спектр Фурье) и нелинейные (детрентный флуктуационный анализ, аппроксимированная энтропия) характеристики ВРС. Использовался динамический подход с применением функциональных нагрузочных проб.

Материал и методы

В группе, включавшей 142 беременных в возрасте от 16 до 38 лет (в среднем 25 лет), были изучены показатели variability ритма сердца женщин (ВРС), течение беременности и ее исходы для матери и плода. Исследования осуществлялись с информированного согласия женщин, после проведения экспертизы местного биоэтического комитета. Критерием исключения из группы обследования являлись случаи клинически манифестированных заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной и желудочно-кишечной систем, а также приема лекарственных средств, способных повлиять на вегетативный статус женщин. Для клинической оценки использовались стандартные истории беременности и родов, данные биохимических и ультразвуковых исследований. Ретроспективно были сформированы группы с осложненной преждевременными родами (основная группа) и нормальной (контрольная группа) беременностью. В основную группу 54 беременных (38% от общего числа обследованных) вошли случаи преждевременных родов. В контрольной группе, состоящей из 88 женщин, отсутствовали гестационные и соматические осложнения беременности.

34 женщины основной группы (63%) и 57 контрольной группы (65%) были первородящими. У 26 беременных основной группы (48%) установлен осложненный акушерский анамнез (ОАА): аномалии генитальной сферы – 2 случая, многочисленные искусственные аборты (1), привычное невынашивание (1), внематочная беременность (1), самопроизвольные выкидыши (7), пре-

рывание беременности по медицинским и социальным показаниям (2), преждевременные роды и замершая беременность (11), ante- и неонатальная смерть плода (6). В контрольной группе ОАА зафиксирован у 23,9% женщин.

В исходах настоящей беременности было 3 случая ПР в сроках до 29 недель, в одном из них – мертворождение при множественных уродствах плода. В единственном случае роды произошли в сроке 31 недели на фоне привычного невынашивания. Таким образом, III–IV степень недоношенности зафиксирована в 7,4% всех наблюдений. 13 женщин (24,1%) родили в 32–33 недели. Остальные 68,5% случаев ПР относились к категории легкой степени невынашивания (35–37 недель).

Все обследования проводились в утреннее время, в положении сидя, после предварительной адаптации к обстановке. Объектом изучения являлась длительность очередных кардиоинтервалов, измеряемых как время в миллисекундах между соседними R-зубцами электрокардиограммы (RR). После преобразования в цифровую форму результаты регистрации подвергались компьютерной обработке по соответствующим программам. При каждом исследовании, включавшем серии из 256 RR, получали все использованные в данной работе показатели variability ритма сердца, т.е. изменчивости RR во времени. Запись производили последовательно: 1) в спокойном состоянии (фон), 2) при предъявлении умственного нагрузочного теста (вычитание в уме из 500 по 7, seven-test), 3) в периоде восстановления после умственной нагрузки, 4) при дыхательной нагрузочной пробе и 5) в периоде восстановления после дыхательной пробы. На 4-м этапе процедуры испытуемым предлагалось углубить дыхание, соблюдая по возможности одинаковые временные промежутки между экскурсиями легких. В результате достигались умеренные, близкие к физиологическим, воздействия симпатической (умственный “стресс”) и парасимпатической (углубленное дыхание с произвольной частотой) направленности [3].

Вариабельность ритма сердца. Нелинейные характеристики ритма сердца оценивались с помощью показателей $ApEn$ и DFA . $ApEn$ (approximate entropy) – аппроксимированная энтропия – показатель “сложности” и регулярности динамических систем – был предложен S. Pincus [13]. $ApEn$ отражает вероятность сходных по величине элементов, например, длительности кардиоинтервала в данной серии. Уменьшение разнообразия и сложности (или увеличение сходства элементов) колебательного процесса соответствует снижению величины $ApEn$.

DFA (detrended fluctuation analysis) – детрендный флуктуационный анализ – был предложен для обработки физиологических данных Peng C. et al. [12]. DFA является модифицированным методом регрессии, устанавливающим зависимость между функцией $F(n)$, которая служит параметром variability, и величиной n , т.е. объемом равных отрезков, на которые разбивается исходная последовательность. В процессе анализа величина n “пробегает” все возможные значения от единицы до N , где N – общее число вариантов в выборке. Функция $F(n)$ по существу является средним квадратичным отклонением регрессионной кривой при каждом значении n . Угол накло-

на линии, отражающей зависимость $F(n)/n$ в системе логарифмических координат, и является параметром DFA , который служит оценкой фрактальности (самоподобия) колебательного процесса.

Спектрально-частотные показатели ВРС оценивали с помощью компьютерного варианта преобразования Фурье. Компоненты спектра ВРС в высокочастотном (HF), низкочастотном (LF) и очень низкочастотном (VLF) диапазонах определяли в единицах спектральной плотности мощности (ms^2/Hz), по максимальной амплитуде спектрального пика в соответствующем промежутке частотных шкалы. Соблюдали международные стандарты частотных диапазонов указанных компонентов спектра ВРС [7].

Общепризнано, что спектральный компонент HF изменяется в тесной зависимости от активности парасимпатической нервной системы. Увеличение ее сопровождается пропорциональным возрастанием амплитуды пика HF в спектре ВРС. По мере смещения частотного диапазона спектра влево, в область более медленных колебаний, усиливается влияние симпатико-адреналовой системы [1, 7]. Учитывая данную закономерность, отношение HF/VLF использовали как оценку вегетативного (вагосимпатического) баланса. Компонент спектра ВРС в десятисекундном диапазоне (LF), по мнению большинства авторов, отражает активность барорефлекса [1, 7, 9]. Для приведения данных к функции нормального распределения в расчетах использовали преобразованные величины ВРС в виде десятичных логарифмов их значений в ms^2/Hz [3].

Кроме спектральных и нелинейных показателей, определяли статистические параметры ВРС, такие как длительность среднего кардиоинтервала (RR_{cp}) в серии из 256 RR и вариационный размах кардиоинтервала ($VarRR$). Последний является разностью между максимальным и минимальным величинами RR в данной серии: $Var_{RR} = RR_{max} - RR_{min}$. В дальнейшем для краткости показатель RR_{cp} обозначался без индекса, как RR, а показатель Var_{RR} – как Var. Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась автоматически по электрокардиосигналу.

Сравнение средних групповых величин показателей осуществляли по критерию t Стьюдента, сравнение процентов – по двустороннему критерию ϕ Р. Фишера [2]. Все расчеты производили на ПЭВМ с использованием стандартного пакета Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Согласно данным, приведенным в таблице 1, контрольная и основная группы беременных не отличались по средним показателям возраста, догестационной массы тела (индекс Кетле) и сроку беременности на момент исследования. В связи с условием отбора срок родов и масса тела новорожденных были значительно снижены в основной группе по сравнению с контрольной.

Не было найдено отличий между сравниваемыми группами по гемодинамическим показателям (АД, ЧСС) и всем изученным характеристикам variability ритма сердца женщин.

Отсутствие различий могло быть связано с индивидуальным разнообразием спектральных оценок ВРС у бе-

ременных, которое, согласно литературным данным, является существенным [5, 14]. Индивидуальные особенности ВРС рассматриваются в двух аспектах: 1) общей энергетики (амплитуды) колебаний кардиоритма и 2) соотношения основных компонентов в спектре ВРС [5]. Так называемые “депрессивные” виды ВРС с пониженной амплитудой колебаний кардиоритма, по-видимому, имеют двоякий физиологический смысл. С одной стороны, это может быть результатом симпатической активации на фоне учащения ритма сердца, что характерно для беременных. С другой стороны, депрессивные варианты спектров ВРС часто наблюдаются в клинических ситуациях астении, диабета, вегетативной нейропатии, гормональных дисфункций [5]. Вместе с тем нами было показано, что приблизительно 1/3 нормальных беременностей сопровождаются волновой депрессией кардиоритма матери [3]. Альтернативные депрессивным высокоэнергетические виды ВРС характеризуются увеличением спектральной мощности в одном из трех основных частотных диапазонов: HF, LF, VLF. В ряде случаев наблюдается общее повышение энергетики колебаний кардиоритма (тотальная активация).

Соотношение указанных компонентов в спектре ВРС учитывается в качестве его профиля, который может рассматриваться также в плане групповой и индивидуальной таксономии типов вегетативной регуляции. Были выделены “оптимальный”, “ваготонический”, “депрессивный”, “гиперадаптивный”, “бароактивный” виды ВРС. Подробное описание и характеристика последних приведена в литературе [1, 3, 5]. Кратко следует отметить, что оптимальный вид отличается сбалансированным соотношением основных компонентов спектра ВРС и средней амплитудой колебаний кардиоритма. Ваготонический вид – повышенной мощностью колебаний ритма сердца в частотном диапазоне HF, бароактивный – то же в диапазоне LF. Депрессивный вид ВРС I типа характеризуется изолированным снижением спектральной мощности в HF-диапазоне, депрессивный вид II типа – то же в VLF-диапазоне. Понятие “сбалансированный” профиль спектра ВРС включает эмпирически найденное соотношение компонентов VLF/LF/HF в пропорции приблизительно 10/1/2 при условии положения испытуемых сидя и в состоянии покоя. При этом общая энергетика колебаний определяется по компоненту VLF, логарифмированная величина которого по амплитуде спектрального пика должна лежать в пределах 1,4–2,1 у.е., в среднем $1,75 \pm 0,19$ у.е. [3]. Следует заметить, что данная классификация отражает существующую реальность индивидуального разнообразия спектров ВРС у человека, которую нельзя не учитывать.

С данной точки зрения, полученные величины показателей ВРС (табл. 1) логично рассматривать как результат усреднения альтернативных тенденций внутри срав-

Таблица 1

Средние показатели у женщин с нормальным и осложненным течением беременности (M±SD)

Показатели	Группа обследованных		t	p
	Контрольная (n=88)	Основная (n=54)		
Возраст, лет	25,0±4,7	25,9±5,6	0,98	нд
Индекс массы тела, кг/м²	21,0±2,6	21,3±2,6	0,66	–
Гестационный срок, недель	21,1±5,8	20,2±6,5	0,83	–
Срок родов, недель	39,0±0,5	34,7±2,3	13,4	<0,001
Масса тела новорожденного, г	3544±359	2373±604	14,2	<0,001
ЧСС, уд/мин	89,9±9,8	90,1±11,1	0,11	нд
Pm, мм рт. ст.	80,7±8,2	80,3±9,1	0,26	–
RR, мс	674±73	674±78	0,00	–
Var, мс	163±62	169±82	0,46	–
DFA, у.е.	0,81±0,18	0,82±0,19	0,31	–
ApEn, у.е.	1,97±0,59	1,99±0,70	0,17	–
HF, у.е.	0,98±0,29	0,93±0,32	0,52	–
LF, у.е.	0,99±0,41	0,95±0,43	0,55	–
VLF, у.е.	1,52±0,17	1,53±0,19	0,13	–
ВСИ, у.е.	0,71±0,25	0,67±0,25	0,91	–

Примечание: Pm – среднединамическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; RR – средний кардиоинтервал; Var – вариационный размах кардиоинтервала; DFA – параметр детрентного флуктуационного анализа; ApEn – аппроксимированная энтропия; спектральные компоненты ВРС: HF – высокочастотный, LF – низкочастотный, VLF – очень низкочастотный; ВСИ – ваго-симпатический индекс (отношение HF/VLF); t – критерий Стьюдента, p – уровень достоверности, нд – недостоверно. Спектральные компоненты ВРС даны в десятичных логарифмах амплитуды соответствующих спектральных пиков.

Таблица 2

Процентное соотношение различных видов variability ритма сердца в сравниваемых группах беременных

Вид variability ритма сердца	Группа беременных		p	Всего наблюдений
	Контрольная	Основная		
Оптимальный	31,8	16,7	0,04	37
Ваготонический	30,7	27,8	0,72	42
Бароактивный	7,9	9,2	0,26	12
Депрессивный I типа	15,9	25,9	0,11	28
Депрессивный II типа	13,6	20,4	0,30	23
Всего наблюдений	88	54		142

Примечание: p – уровень достоверности различий между группами (критерий ϕ Фишера).

нимых групп. Указанные тенденции могли взаимно компенсироваться, давая в итоге аналогичные среднегрупповые показатели.

В таблице 2 приведены процентные соотношения различных спектральных видов ВРС у беременных. Согласно этим данным, основная группа отличалась от контрольной значительно сниженной долей оптимальных видов variability ритма сердца ($p < 0,05$). Тенденция к повышению процента депрессивных вариантов ВРС в основной группе оказалась недостоверной. Доля ваготонических и бароактивных видов ВРС была сопоставимой в обеих группах.

При анализе данных влияния нагрузочных проб было найдено, что симпатическая активация (счет в уме) вызвала однотипные сдвиги показателей в контрольной и основной группах в виде снижения RR, Var, HF, LF и VLF, вагосимпатического индекса, ApEn и, напротив, увеличения DFA. Противоположно направленная по отношению к остальным показателям динамика DFA объясняется

свойствами данного показателя. Умственный “стресс” оказывал более отчетливое и постоянное влияние указанного характера в контрольной группе беременных. Однако эти различия были статистически недостоверными между группами.

На фоне умеренной гипервентиляции были найдены отчетливые реципрокные изменения параметра детрентного флуктуационного анализа, отличающиеся по направленности в контрольной и основной группах. При этом альтернативные тенденции сдвигов DFA наблюдались в подгруппах ваготонического (Ваг) и депрессивного видов ВРС I типа (ДІ). Если в основной группе с ДІ-вариантом вариабельности ритма сердца снижение величины DFA при дыхательной пробе имелось у 71,4%, то в контрольной группе с тем же видом ВРС – лишь у 21,4% женщин ($p=0,005$). Напротив, увеличение DFA на фоне гипервентиляции в подгруппе Ваг основной группы отмечалось у 63,3%, тогда как в контрольной группе – у 25,9% беременных ($p=0,017$). Следует отметить, что для большинства видов ВРС наиболее характерным при дыхательной пробе было снижение величины параметра DFA, кроме подгруппы ДІ. В последней подобная динамика показателя оказалась отличительной характеристикой основной группы женщин с осложнениями беременности в форме преждевременных родов. Аналогичный вывод можно было сделать в отношении нагрузочного увеличения DFA при дыхательной пробе, которое в целом не было характерным для большинства видов ВРС, кроме подгруппы Ваг основной группы.

Следовательно, прогностически значимым в отношении риска развития преждевременных родов является нагрузочный сдвиг параметра DFA нелинейной динамики ритма сердца у беременных с исходно измененным вегетативным статусом. Дисбаланс в форме преобладания симпатической активности (подгруппа ДІ) или, напротив, в виде превалирования парасимпатического тонуса (подгруппа Ваг) является фактором риска ПР. При этом имеют значение динамические характеристики вариабельности ритма сердца, которые выявляются с помощью нагрузочной пробы с умеренной гипервентиляцией.

Выводы

1. При тестировании в середине беременности ряд спектрально-частотных, нелинейных и статистических показателей вариабельности ритма сердца у женщин не отличается по своим средним значениям между группами гестационной нормы и патологии в форме преждевременных родов.
2. В группе осложненной беременности имеется отчетливая тенденция к снижению процента сбалансированного (оптимального) профиля вегетативной регуляции по данным ВРС матери. Вегетативный дисбаланс является фактором риска преждевременных родов.
3. Дифференциальным критерием риска в отношении развития патологических процессов, приводящих к невынашиванию беременности, является динамика нелинейного параметра (детрентного флуктуационного

го анализа) вариабельности ритма сердца матери на фоне умеренной гипервентиляции.

4. Ранний прогноз спонтанных преждевременных родов с использованием предлагаемой методики динамического анализа ВРС эффективен у женщин с оптимальным видом вегетативной регуляции (25% от общего числа) и с различными формами вегетативного дисбаланса (50%).

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л. : Медицина, 1978. – 296 с.
3. Клещенко С.А., Флейшман А.Н. Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных. Оценка течения и прогнозирование осложнений беременности : метод. пособие для практич. врачей. – Новокузнецк : Изд-во Новокузнецкого ГИУВа, 2003. – 30 с.
4. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 447 с.
5. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. – Новосибирск : Наука, 1999. – 266 с.
6. Beckers F, Verheyden B., Aubert A. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population // Am. J. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. H2560–H2570.
7. Camm A., Malik M., Bigger J. et al. 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.
8. Goldenberg R., Culhane J., Iams J. et al. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
9. Julien Cl. The enigma of Mayer waves: Facts and models // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 70. – P. 12–21.
10. Mastorci F., Vicentini M., Viltart O. et al. Long-term effects of prenatal stress: Changes in adult cardiovascular regulation and sensitivity to stress // Neurosc. Biobehav. Rev. – 2009. – Vol. 33. – P. 191–203.
11. Pagani M. Heart rate variability and pregnancy. Editorial commentaries // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 2125–2126.
12. Peng C., Havlin S., Stanley A. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos. – 1995. – Vol. 5. – P. 82–87.
13. Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 2297–2301.
14. Stein P., Hagley M., Cole P. et al. Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 180. – P. 978–985.
15. Villar J., Carroli G., Wojdyla D. et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 921–931.

Поступила 24.02.2011