

Значення деяких показників варіабельності серцевого ритму у діагностиці затримки росту плода

I. В. Лакно¹, О. В. Мартиненко², Ж. Раймонді³, В. І. Шульгін⁴

¹ Харківський національний медичний університет

² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

³ Університет Ла Сап'єнца, м. Рим (Італія)

⁴ Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського «ХАІ», м. Харків

Затримка росту плода (ЗРП) є однією з найбільш серйозних проблем у сучасній перинатології. Ця патологія призводить не лише до погіршення перинатальних наслідків, а й значно підвищує захворюваність у дорослому віці. Відомо, що ЗРП супроводжується його сповільненим «неврологічним дозріванням». Це проявляється у зниженні автономної нервової регуляції за даними вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) плода.

Мета дослідження: вивчення ВСР у плодів з нормальними біометричними показниками порівняно з аналогічними параметрами на тлі ЗРП.

Матеріали та методи. Було обстежено 47 вагітних, які мали плоди із нормальними біометричними показниками (I група) і 33 пацієнтки із ЗРП (II група). Вивчення ВСР плода проводили шляхом оброблення R–R-інтервалів, отриманих за допомогою неінвазивної електрокардіограми (ЕКГ), що включало такі показники ВСР: STV (short term variations – короткотривалі варіації), LTV (long term variations – довготривалі варіації), AC/DC (acceleration capacity/deceleration capacity – схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій), TP (total power – загальна потужність), SI (stress index – стресовий індекс), SDNN (standard deviation of normal to normal intervals – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN), EnRE (ентропія часового ряду), D2 (кореляційна розмірність часового ряду), Z (часова незворотність) і FL (fuzzy logic – показник міри нечіткої логіки, інтегральний показник ВСР).

Результати. Отримані дані свідчать, що показники ВСР плода були знижені у пацієнток із ЗРП. Це свідчить про можливість їхнього застосування у скринінгових програмах щодо порушення внутрішньоутробного живлення і травлення плода. Результати дослідження дають змогу вважати, що здатність до акцелерацій частоти серцевих скорочень певним чином зберігається й на тлі ЗРП. Це може свідчити про дуже давню філогенетичну природу реакції серцевої системи плода на його рухову активність. Проте децелерації, за даними вивчення DC, є характерними для ЗРП. Можливо, що неінвазивна ЕКГ плода може стати корисним додатковим методом дослідження у сучасному арсеналі лікаря перинатальної медицини.

Висновок. Отже, розроблення алгоритмів діагностики ЗРП потребує визначення таких показників ВСР: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, FL. Ці біофізичні маркери ЗРП можуть бути використані у якості скринінгової програми в умовах відсутності доступу до якісної ультразвукової діагностики або бути цінним доповненням до існуючих перинатальних стратегій.

Ключові слова: затримка росту плода, автономна нервова регуляція, варіабельність серцевого ритму плода, неінвазивна електрокардіограма плода.

The value of some indices of heart rate variability in the diagnosis of fetal growth retardation I. V. Lakhno, O. V. Martynenko, G. Raimondi, V. I. Shulgin

Fetal growth retardation (FGR) is one of the most serious problems in current perinatology. This pathology leads not only to the deterioration of perinatal outcomes but also significantly increases morbidity during adult life. FGR is known to be featured by its delayed “neurological maturation”. This is manifested in a decrease in autonomic nervous regulation according to the fetal heart rate variability (HRV) scores and indices.

The objective: to study HRV in fetuses with normal biometric indices compared to similar parameters of growth retarded fetuses.

Materials and methods. The 47 pregnant women who had fetuses with normal biometric indices (I group) and 33 patients with fetal growth retardation (II group) were included in the study. The investigation of the fetal HRV was performed by processing the R–R intervals obtained via non-invasive electrocardiogram (ECG) and involved the following indices: STV (short term variations), LTV (long term variations), AC/DC (acceleration capacity/deceleration capacity), TP (total power), SI (stress index), SDNN (standard deviation of normal to normal intervals), EnRE (entropy of the time series), D2 (correlation dimension of the time series), Z (temporary irreversibility) і FL (measure of fuzzy logic, integrated measure of HRV).

Results. The obtained data indicated that the indices of fetal HRV were reduced in the patients with FGR. These indices have utility in screening programs for the detection of fetal intrauterine nutrition and growth disturbances. The results of the study

allow us to believe that the ability to accelerate heart rate patterns is partly preserved even during FGR. This may indicate a very ancient phylogenetic nature of the reaction of the heart system of the fetus to its motile activity. However, decelerations according to the DC were typical for FGR. A non-invasive fetal ECG could become a useful supplementary method in the current methods' spectrum used in perinatal medicine.

Conclusions. Therefore, the development of algorithms for the diagnosis of FGR requires the inclusion of the following HRV indices: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, and FL. These biophysical markers of FGR can be used as a screening program in conditions of lack of access to high-quality ultrasound diagnostics or be a valuable addition to existing perinatal strategies.

Keywords: fetal growth retardation, autonomic nervous regulation, fetal heart rate variability, non-invasive fetal ECG.

Розвиток автономної нервової регуляції плода поширює свій вплив на систему гемодинаміки, забезпечуючи його трофічні потреби та гомеостаз. Порушення розвитку і дозрівання нервової системи є характерним для затримки росту плода (ЗРП) [1–3]. ЗРП є синдромом, який не лише порушує живлення і травлення в антенатальний період, але й має довготривалі наслідки на стан здоров'я у майбутньому [4].

Гіпотеза «плодового програмування» хвороб дорослого віку пояснює підвищену частоту серцево-судинних захворювань, метаболічних розладів і порушень соціальної поведінки у контингенту пацієнтів, які народилися із ЗРП [5]. Відомо, що рівень розвитку автономної нервової регуляції на тлі ЗРП знижений [6]. Тому вивчення показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), які вважають доступним інструментом оцінювання вегетативної функції, може бути перспективним підходом у діагностиці ЗРП.

Безумовно, що використання ультразвукової біометрії та доплерометрії є «золотим стандартом» діагностики ЗРП [7]. Проте апаратура для проведення цього дослідження дуже високоякісна. Також потрібна тривала підготовка сертифікованого спеціаліста у цій галузі. Тому необхідним є пошук альтернативних недорогих методів діагностики ЗРП і моніторингу стану плода. Це особливо важливо в умовах гуманітарної кризи, що виникла внаслідок широкомасштабної агресії росії [8].

На сьогодні для вивчення ВСР використовують як лінійні, так і нелінійні методи. Водночас нелінійність – важлива умова функціонування серцево-судинної системи. Втрата нелінійності, що призводить до пригнічення ВСР, супроводжується однаковими за тривалістю серцевими циклами та появою синусоїдального ритму на кардіотокограмі [9]. При цьому серце функціонує як маятник, що описується лінійною функцією. Це може виникати на тлі дистресу або анемії плода [10].

Останнім часом все більшу увагу приділяють нелінійним методам вимірювання взаємодії між парасимпатичними і симпатичними відділами нервової системи. До них у першу чергу належить метод оцінювання потужності прискорень і уповільнень серцевого ритму (англ. acceleration capacity/deceleration capacity (AC/DC) – схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій) на підставі аналізу фазово-випрямлених сигналів [11]. Цей метод оброблення сигналів підходить для аналізу послідовностей $R-R$ -інтервалів, отриманих за допомогою неінвазивної електрокардіографії (ЕКГ) плода. Він дозволяє одержувати достовірні результати навіть за низької амплітуди сигналу і великій кількості артефактів [12, 13].

Часова незворотність є тією фундаментальною властивістю системи, яка визначає обґрунтованість та необхідність застосування нелінійних методів для аналізу динаміки системи. У той самий час аналіз динаміки часу перетворюваних систем цілком може бути обмежений статистичними або спектральними методами, що активно застосовують у власних ВСР [14].

Даних про значення часової незворотності у вигляді показника Z плода на сьогодні ще немає. Складність ВСР описано у даній статті двома параметрами: ентропією – $EnRE$ і хаотичною розмірністю – $D2$ [15, 16]. Існує багато визначень складності, але «одне з найбільш консенсусних полягає у тому, що складність є властивістю кожної системи, яка визначає кількість структурованої інформації» [17].

Безумовно, обрані величини – $EnRE$ і $D2$ не можуть претендувати на повну характеристику складності ВСР. Проте, зважаючи на їхні властивості, це може бути достатнім для поточного розгляду [9, 11]. Нарешті, використання нечіткої логіки (англ. fuzzy logic) – це можливість інкорпорувати різні та не завжди точно визначені дані, які отримують під час спостереження за системою, у єдину математичну модель нечіткого логічного судження про стан системи.

У даному дослідженні визначали рівень належності до нормального стану як кожної з окремих метрик ВСР (часову, частотну і нелінійну), так і ВСР пацієнта у цілому [18]. Цілісний погляд на ВСР можливий лише тоді, коли є технологія, подібна до нечіткої логіки, що дозволяє об'єднати усі використовувані методи та підходи в інтегральне оцінювання.

Мета дослідження: вивчення ВСР у плодів з нормальними біометричними показниками порівняно з аналогічними параметрами на тлі ЗРП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У крос-секційному проспективному дослідженні взяли участь 80 вагітних. Було обстежено 47 вагітних, у яких плоди мали нормальні біометричні показники (І група), і 33 пацієнтки із ЗРП (ІІ група).

У І групі 26 жінок мали термін вагітності до 32 тиж, а 21 пацієнтка – більше 32 тиж. У ІІ групі 17 пацієнток мали ЗРП з раннім початком (до 32 тиж вагітності), а 16 – ЗРП з пізнім початком (після 32 тиж вагітності).

Дослідження було виконано у межах науково-дослідницької роботи № 0122U200400 «Розробка апаратури і програмного забезпечення холтеровської системи фетального моніторингу» на базі комунального некомерційного підприємства «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради.

Усі пацієнтки були поінформовані про методологію, мету та умови проведення дослідження. Діагноз

ЗРП був встановлений на підставі зниження біометричних показників плода нижче 10-го перцентилі за даними УЗД.

У дослідженні не брали участі жінки з генетичними аномаліями або вадами розвитку плода, багатоплідною вагітністю, інфекційними захворюваннями або іншою тяжкою екстрагенітальною патологією (цукровий діабет, тиреотоксикоз, серцево-судинні, ниркові або печінкові захворювання та ін.).

Середній вік обстежених пацієнток вірогідно не відрізнявся і становив відповідно $26,4 \pm 6,3$ та $28,5 \pm 7,1$ у I та II групах ($p=0,1677$). Індекс маси тіла у жінок з нормальними показниками росту плода був $24,9 \pm 3,5$, а у вагітних із ЗРП – $23,8 \pm 4,1$ ($p=0,2012$). Це свідчило про відсутність метаболічного синдрому у обстежених жінок. Проте паритет суттєво відрізнявся у пацієнток I і II груп – $2,1 \pm 0,5$ і $1,7 \pm 0,6$ відповідно ($p=0,0017$). Тобто першовагітних у II групі було значно більше.

На момент залучення до дослідження жодної гестаційної патології у жінок I групи встановлено не було. А от у вагітних із ЗРП діагностували прееклампсію або гестаційну гіпертензію у 18,2 %, загрозу передчасних пологів – у 9,1 % і анемію легкого ступеня – у 6,1%.

Оцінювання ВСР плода проводили шляхом оброблення R–R-інтервалів, отриманих за допомогою обладнання «Cardiolab Baby Card» (НТЦ «ХАІ Медика», Україна). Реєстрацію ЕКГ плода здійснювали в абдомінальному відведенні протягом 30–60 хв. Вивчали такі показники ВСР [19–24]:

- STV (англ. short term variations – короткотривалі варіації),
- LTV (англ. long term variations – довготривалі варіації),
- AC/DC (англ. acceleration capacity/deceleration capacity – схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій),
- TP (англ. total power – загальна потужність),
- SI (англ. stress index – стресовий індекс;
 $SI = AMo (\%) / (2 \times Mo \times Var)$;
- Var = NNmax – NNmin, де AMo – найчастіше значення NN-інтервалу у найвищому стовпчику на гістограмі),
- SDNN (англ. standard deviation of normal to normal intervals – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN),
- EnRE (ентропія часового ряду),
- D2 (кореляційна розмірність часового ряду),
- Z (часова незворотність),
- FL (англ. fuzzy logic – показник міри нечіткої логіки, інтегральний показник ВСР).

Статистичне оброблення результатів було проведено за допомогою пакета програм для медико-біологічних досліджень (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать, що показники ВСР плода були знижені у пацієнток II групи (таблиця). При цьому наведені зміни були характерними як для ЗРП з раннім, так і пізнім початком. Статистично вірогідні

зміни були зареєстровані для таких показників: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, FL. Тобто відзначали зменшення як лінійних, так і нелінійних параметрів ВСР плода.

Відомо, що STV і LTV є критеріями вивчення функціонального стану плода за шкалою Dawes–Redman. Значне зниження STV є характерним для дистресу плода [22]. Тому можна вважати це показником погіршення стану плода у пацієнток II групи.

Наявність децелерацій у спокої та у періоди активності плода не є ознакою патології до 26 тиж вагітності. Поява акцелерацій серцевого ритму у відповідь на внутрішньоутробне ворухіння плода є ознакою його «неврологічного дозрівання» у терміні 26 тиж. Саме з цього терміну плід має демонструвати реактивність у нестресовому тесті [23].

Отримані результати дають змогу вважати, що здатність до акцелерацій певним чином зберігається й на тлі ЗРП. Це може свідчити про дуже давню філогенетичну природу реакції серцевої системи плода на його рухову активність. Проте децелерації за даними вивчення DC є характерними для ЗРП. Тому цей показник може мати певне перспективне значення у діагностиці ЗРП.

Як лінійні (SDNN), так і нелінійні (TP) показники загального рівня ВСР були знижені на тлі ЗРП. Це свідчило про пригнічення автономної нервової регуляції у даної категорії плодів і підтверджувало думку про затримку неврологічного розвитку при ЗРП [24–26].

Зниження рівня автономної нервової регуляції призводило до дезадаптації плода і порушення процесів гомеостазу. Його характеризувало значне зростання показника SI, що відображало ступінь переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними, значення яких для здорових плодів практично вдвічі вище протягом усієї вагітності [27]. Останнє також свідчило про переважання симпатичних впливів на синусовий вузол серця у плодів II групи.

Зниження рівня параметрів ВСР, які вимірюють непередбачуваність і складність серії R–R-інтервалів (кореляційної розмірності – D2, часової незворотності – Z та інтегрального показника аналізу із використанням нечіткої логіки – FL-score), свідчило про високий ризик фатальних станів у системі. Отримані дані дозволяють вважати, що подальше вивчення ролі цих параметрів у діагностиці ЗРП є досить обґрунтованим. Їх можна застосовувати як доповнення до автономного вегетативного числа мозку плода (fABAS), розробленого вченими з університету м. Єна (Німеччина) [28].

Отримані у дослідженні дані про зниження деяких лінійних і нелінійних показників ВСР на тлі ЗРП свідчать про можливість їхнього застосування у ранній діагностиці шляхом використання скринінгових програм щодо порушення внутрішньоутробного живлення і травлення плода [29–31]. Можливо, що неінвазивна ЕКГ плода може стати корисним додатковим методом дослідження у сучасному арсеналі лікаря перинатальної медицини. Також слід відзначити великі можливості спостереження за станом плода шляхом дистанційного моніторингу за допомогою неінвазивної ЕКГ.

АКУШЕРСТВО

Параметри ВСР плода в обстежених вагітних

Показник	Група обстежених	Середнє значення у терміні < 32 тиж (Aver. Early)	Середнє значення у терміні > 32 тиж (Aver. Late)	Середнє значення	Min	Max	Середнє квадратичне відхилення	Статистична вірогідність (значення р)
STV, мс	I	6,24	8,81	7,08	4,1	17,5	2,87	
	II	3,96	5,2	4,58	2,8	9,4	2,48	0,001*
LTV, мс	I	30,12	39,1	34,22	18,3	55,6	12,8	
	II	24,6	27,0	25,8	9,1	57,0	13,6	0,0060*
AC, мс	I	1,75	2,47	1,95	1,54	4,44	0,81	
	II	1,75	1,51	1,63	0,8	3,1	0,72	0,0727
DC, мс	I	1,97	2,73	2,27	1,43	4,2	0,77	
	II	1,42	1,04	1,23	0,9	2,8	0,73	< 0,0001*
TP, мс ²	I	381	562	453	144	1219	323	
	II	111	198	154	54	412	191	< 0,0001*
SI, ум. од.	I	1185	918	1070	431	1636	374	
	II	2330	2262	2296	778	3100	844	< 0,0001*
SDNN, мс	I	20	23	21	12	35	17	
	II	14	11	13	6	21	14	0,0290*
EnRE, ум. од.	I	1,69	1,86	1,77	1,24	2,39	0,4	
	II	1,57	1,84	1,71	0,91	3,69	0,6	0,5928
D2, ум. од.	I	2,52	2,50	2,51	2,01	3,15	0,45	
	II	2,14	2,125	2,13	1,02	3,05	0,74	0,0056*
Z, ум. од.	I	2,99	3,576	3,28	1,63	5,92	1,09	
	II	6,53	5,89	6,21	1,63	9,45	2,53	< 0,0001*
FL, ум. од.	I	0,607	0,532	0,671	0,223	0,897	0,225	
	II	0,22	0,11	0,16	-0,457	0,534	0,337	< 0,0001*

Примітка. * – Відмінності є статистично вірогідними (p<0,05).

ВИСНОВКИ

Розроблення алгоритмів діагностики затримки росту плода (ЗРП) потребує включення таких показників ВСР: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, FL. Ці біофізичні маркери ЗРП можуть бути використані у якості скринінгової програми в умовах відсутнос-

ті доступу до якісної ультразвукової діагностики або бути цінним доповненням до існуючих перинатальних стратегій.

Конфлікт інтересів. Автори заперечують жодний конфлікт інтересів.

Відомості про авторів

Лакно Ігор Вікторович – д-р мед. наук, проф., в.о. завідувача, кафедра акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет. *E-mail: iv.lakhno@knu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-7914-7296

Мартиненко Олександр Віталійович – д-р фіз.-мат. наук, проф., кафедра гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. *E-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua*
ORCID: 0000-0002-0609-2220

Раймонді Жанфранко – д-р філософії, проф., Римський університет Сапієнца, Італія. *E-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it*
ORCID: 0000-0002-4136-966X

Шульгін В'ячеслав Іванович – канд. тех. наук, проф., кафедра аерокосмічних радіоелектронних систем, Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут». *E-mail: v.shulgin@khai.edu*
ORCID: 0000-0002-4128-8085

Information about the authors

Lakhno Igor V. – MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №3, Kharkiv National Medical University. *E-mail: iv.lakhno@kmmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7914-7296

Martynenko Olexander V. – PhD, DSc, Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. *E-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-0609-2220

Raimondi Gianfranco – MD, PhD, Professor, Sapienza University of Rome, Italy. *E-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it*

ORCID: 0000-0002-4136-966X

Shulgin Vyacheslav I. – PhD, Professor, Department of Aerospace Radioelectronic Systems, National Aerospace University H. E. Zhukovsky «Kharkiv Aviation Institute». *E-mail: v.shulgin@khai.edu*

ORCID: 0000-0002-4128-8085

ПОСИЛАННЯ

- Hoyer D, Żebrowski J, Cysarz D, Gonçalves H, Pytlík A, Amorim-Costa C, et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas.* 2017;38(5):R61-R88. doi: 10.1088/1361-6579/aa5fca.
- Hadas IM, Joseph M, Luba Z, Michal KL. Maturation of the cardiac autonomic regulation system, as function of gestational age in a cohort of low risk preterm infants born between 28 and 32 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2021;49(5):624-9. doi: 10.1515/jpm-2020-0482.
- Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut' YuY, Pavlyuchenko MI, Kyryliuk OD, Boguslavskaya NYu. Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Reprod Health Woman.* 2022;7:14-20.
- Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-77. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
- Priante E, Verlati G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolic Approach. *Metabolites.* 2019;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267.
- Velayo CL, Funamoto K, Silao JN, Kimura Y, Nicolaidis K. Evaluation of Abdominal Fetal Electrocardiography in Early Intrauterine Growth Restriction. *Front Physiol.* 2017;8:437. doi: 10.3389/fphys.2017.00437.
- Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S803-17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.575.
- Lakhno I. The Insight into Obstetric Care near the Front Line in Kharkiv. *Acta Med Lit.* 2022;29(2):236-44. doi: 10.15388/Amed.2022.29.2.10.
- Frasch MG. Heart rate variability code: does it exist and can we hack it? *Bioengineering (Basel).* 2023;10(7):822. doi: 10.3390/bioengineering10070822.
- Semeia L, Sippel K, Moser J, Preissl H. Evaluation of parameters for fetal behavioural state classification. *Sci Rep.* 2022;12(1):3410. doi: 10.1038/s41598-022-07476-x.
- Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM, Lobmaier SM, Lakhno I, van Leeuwen P, et al. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol Meas.* 2019;40(6):064002. doi: 10.1088/1361-6579/ab205f.
- Nayak SK, Bit A, Dey A, Mohapatra B, Pal K. A Review on the Non-linear Dynamical System Analysis of Electrocardiogram Signal. *J Healthc Eng.* 2018;2018:6920420. doi: 10.1155/2018/6920420.
- Liu B, Thilaganathan B, Bhide A. Correlation of short-term variation derived from novel ambulatory fetal electrocardiography monitor with computerized cardiocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):758-64. doi: 10.1002/uog.26191.
- Zizzo AR, Kirkegaard I, Uldbjerg N, Hansen J, Mølgaard H. Towards better reliability in fetal heart rate variability using time domain and spectral domain analyses. A new method for assessing fetal neurological state? *PLoS One.* 2022;17(3):e0263272. doi: 10.1371/journal.pone.0263272.
- Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Robust entropy estimator for heart rate variability. *Klin Inform Telemed.* 2019;14(15):67-73. doi: 10.31071/kit2019.15.06.
- Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Time Irreversibility and Complexity of Heart Rate Variability. *J Karazin KhNU Series Med.* 2021;41:5-15. doi: 10.26565/2313-6693-2021-41-01.
- Henriques T, Ribeiro M, Teixeira A, Castro L, Antunes L, Costa-Santos C. Non-linear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review. *Entropy (Basel).* 2020;22(3):309. doi: 10.3390/e22030309.
- Raimondi G, Martynenko A, Barsi L, Maliarova L. Heart rate variability series analyzing by fuzzy logic approach. *J Karazin KhNU Series Med.* 2021;43:5-7. doi: 10.26565/2313-6693-2021-43-01.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Widatalla N, Khandoker A, Alkhodari M, Koide K, Yoshida C, Kasahara Y, et al. Similarities between maternal and fetal RR interval tachograms and their association with fetal development. *Front Physiol.* 2022;13:964755. doi: 10.3389/fphys.2022.964755.
- Lakhno IV. The hemodynamic repercussions of the autonomic modulations in growth-restricted fetuses. *Alexandria J Med.* 2017;53(4):333-6. doi: 10.1016/j.ajme.2016.12.007.
- Liu B, Ridder A, Smith V, Thilaganathan B, Bhide A. Feasibility of antenatal ambulatory fetal electrocardiography: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2204390. doi: 10.1080/14767058.2023.2204390.
- Stroux L, Redman CW, Georgieva A, Payne SJ, Clifford GD. Doppler-based fetal heart rate analysis markers for the detection of early intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1322-9. doi: 10.1111/aogs.13228.
- Zizzo AR, Hansen J, Peteren OB, Mølgaard H, Uldbjerg N, Kirkegaard I. Growth-restricted human fetuses have preserved respiratory sinus arrhythmia but reduced heart rate variability estimates of vagal activity during quiescence. *Physiol Rep.* 2022;10(22):e15458. doi: 10.14814/phy2.15458.
- Odendaal HJ, Kieser E, Crookart IC, Brink LT, Du Plessis C, Nel DG. Clinical associations of fetal heart rate accelerations as derived from transabdominal fetal electrocardiograms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;279:5-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.005.
- Aisa MC, Cappuccini B, Favilli A, Datti A, Nardicchi V, Coata G, et al. Biochemical and Anthropometric Parameters for the Early Recognition of the Intrauterine Growth Restriction and Preterm Neonates at Risk of Impaired Neurodevelopment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11549. doi: 10.3390/ijms241411549.
- Benítez Marín MJ, Blasco Alonso M, González Mesa E. Prenatal Predictors of Neurobehavioral Outcome in Children with Fetal Growth Restriction at 6 Years of Age: A Retrospective Cohort Study. *Children (Basel).* 2023;10(6):997. doi: 10.3390/children10060997.
- Hoyer D, Schmidt A, Pytlík A, Viehöfer L, Gonçalves H, Amorim-Costa C, et al. Can fetal heart rate variability obtained from cardiocardiography provide the same diagnostic value like from electrophysiological interbeat intervals? *Physiol Meas.* 2021;42(1):015006. doi: 10.1088/1361-6579/abc791.
- García-Jiménez R, Borrero González C, García-Mejido JA, Fernández-Palacín A, Robles A, Sosa F, et al. Assessment of late on-set fetal growth restriction using SMI (superb microvascular imaging) Doppler. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(7):4305-12. doi: 10.21037/qims-22-807.
- Jie M, Jaufuraully S, Lambert J, Napolitano R, Siassakos D. Second trimester abnormal uterine artery Dopplers and adverse obstetric and neonatal outcomes when PAPP-a is normal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2230515. doi: 10.1080/14767058.2023.2230515.
- Vdovichenko YuP, Golyanovsky VO. Determination of diagnostic markers of fetal growth retardation in early pregnancy. *Women's Reprod Health.* 2021;1(46):61-5.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2023. – Дата першого рішення 07.08.2023. – Стаття подана до друку 08.09.2023