

Имеет ли смысл изучение variability сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий во время регистрации эпизода аритмии в структуре записи суточного мониторирования электрокардиограммы?

Архипов М. В.¹, Марков Н. С.^{1,2}, Божко Я. Г.¹, Ушенин К. С.^{1,2,3}, Соловьева О. Э.^{2,3}

Цель. Изучить характеристики variability ритма сердца (ВРС) на эпизодах пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) и синусовом ритме (СР) в структуре единой записи суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру и оценить наличие и характер их взаимосвязей.

Материал и методы. Проанализировано 37 записей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, полученных у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Для анализа отбирали записи из открытой базы данных LTAFDB (n=26), а также из базы длительного хранения "Миокард-холтер" Свердловской областной клинической больницы № 1 (n=11). Каждая запись содержала не менее 120 мин СР и не менее 120 мин ритма пароксизмальной ФП. 48 индексов ВРС рассчитывали независимо для СР и для эпизодов ФП, после чего полученные для каждой записи 96 параметров ВРС подвергли разведочному анализу данных.

Результаты. Анализ ВРС на пароксизме ФП продемонстрировал статистически значимое увеличение индексов RMSSD, SD1, pNN50, что подтвердило значимость парасимпатических влияний в регуляции данного вида ритма. Несмотря на то, что одиночные показатели ВРС при ФП напрямую не связаны с какими-либо одиночными показателями, измеренными на СР, мы показали, что ритм ФП не является полностью хаотическим и независимым от характеристик variability исходного СР. Мы установили, что для части индексов ВРС, определенных на ритме пароксизма ФП (PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2), до 74% дисперсии этих индексов может быть объяснено с помощью многопараметрических линейных моделей, включающих по 4 индекса ВРС для СР и взятых в качестве предикторов. Показано, что среди всех индексов, проанализированных в работе, только индекс PAF_HTI, рассчитанный на ритме пароксизма ФП, имел умеренную отрицательную корреляционную взаимосвязь с длительностью пароксизма изучаемой аритмии ($r=0,60$, $p<0,01$).

Заключение. Показано, что изучение индексов ВРС на пароксизме ФП обладает широким клиническим и электрофизиологическим потенциалом. В работе предложены статистические модели, демонстрирующие взаимосвязь между ВРС на СР и на ритме пароксизма ФП. Показатель PAF_HTI, оцененный на эпизодах ФП, продемонстрировал связь с длительностью пароксизма изучаемой аритмии, что предполагает целесообразность использования характеристик ВРС на ФП для оценки возможности восстановления СР.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, разведочный анализ данных.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ²ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург; ³ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

Архипов М. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, г.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-3601-9830, Марков Н. С. — лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, аспирант, ORCID: 0000-0001-8913-9962, Божко Я. Г.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии, с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-4401-2209, Ушенин К. С. — м.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ассистент кафедры интеллектуальных информационных технологий, м.н.с. лаборатории трансляционной медицины и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0575-3506, Соловьева О. Э. — д.ф.-м.н., профессор, директор, зав. лабораторией математического моделирования в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий, ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yakov-bozhko@yandex.ru

ВРС — variability ритма сердца, НС — нервная система, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография.

Рукопись получена 15.06.2022

Рецензия получена 04.07.2022

Принята к публикации 07.07.2022



Для цитирования: Архипов М. В., Марков Н. С., Божко Я. Г., Ушенин К. С., Соловьева О. Э. Имеет ли смысл изучение variability сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий во время регистрации эпизода аритмии в структуре записи суточного мониторирования электрокардиограммы? *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5125. doi:10.15829/1560-4071-2022-5125. EDN VIQVJS

Does it make sense to study heart rate variability in episodes of paroxysmal atrial fibrillation during the 24-hour electrocardiographic monitoring?

Arkhipov M. V.¹, Markov N. S.^{1,2}, Bozhko Ya. G.¹, Ushenin K. S.^{1,2,3}, Solovieva O. E.^{2,3}

Aim. To study the characteristics of heart rate variability (HRV) in episodes of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and sinus rhythm (SR) during the 24-hour Holter electrocardiographic (ECG) monitoring and to assess the presence and nature of their relationships.

Material and methods. We analyzed 37 records of 24-hour Holter ECG monitoring obtained from patients with paroxysmal AF. For analysis, records were selected from the Long Term Atrial Fibrillation database (LTAFDB) (n=26), as well as from the long-term storage database "Myocard-holter" of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1 (n=11). Each record contained at least 120 min of SR and at least 120 min of paroxysmal AF episodes. In addition, 48 HRV indices

were calculated independently for SR and for AF episodes, after which the 96 HRV parameters obtained for each record were subjected to exploratory data analysis.

Results. Analysis of HRV in AF paroxysm showed a significant increase in the RMSSD, SD1, pNN50 indices, which confirmed the great importance of parasympathetic influence in the regulation of AF. Despite the fact that single HRV parameters in AF are not directly related to any single parameters in SR, we have shown that the AF is not completely chaotic and independent of the characteristics of baseline HR variability. We found that for some of the HRV indices determined during AF paroxysm (PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN,

PAF_SD2), up to 74% of the variance of these indices can be explained using multivariate linear models, including 4 HRV indices for SR and taken as predictors. It was shown that among all the indices analyzed, only the PAF_HTI, calculated in paroxysmal AF, had a moderate negative correlation with the duration of AF episodes ($r=0,60$, $p<0,01$).

Conclusion. It is shown that the study of HRV indices on AF paroxysm has a wide clinical and electrophysiological potential. The paper proposes statistical models that demonstrate the relationship between HRV in SR and in the rhythm of AF episode. The PAF_HTI index, assessed on episodes of AF, showed a relationship with the duration of AF episodes, which suggests the expediency of using HRV characteristics on AF to assess the possibility of SR recovery.

Keywords: heart rate variability, paroxysmal atrial fibrillation, 24-hour Holter ECG monitoring, exploratory data analysis.

Relationships and Activities: none.

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg; ²B. N. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg; ³Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia.

Arkhipov M. V. ORCID: 0000-0003-3601-9830, Markov N. S. ORCID: 0000-0001-8913-9962, Bozhko Ya. G.* ORCID: 0000-0003-4401-2209, Ushenin K. S. ORCID: 0000-0003-0575-3506, Solovieva O. E. ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Corresponding author: yakov-bozhko@yandex.ru

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 04.07.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Arkhipov M. V., Markov N. S., Bozhko Ya. G., Ushenin K. S., Solovieva O. E. Does it make sense to study heart rate variability in episodes of paroxysmal atrial fibrillation during the 24-hour electrocardiographic monitoring? *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5125. doi:10.15829/1560-4071-2022-5125. EDN VIQVJS

Ключевые моменты

- В данном исследовании демонстрируется, что вариабельность сердечного ритма, измеренная на пароксизме ФП, предоставляет клинически значимую информацию.
- Применялись подходы разведочного анализа для выявления закономерностей в анализируемых данных. Показана клиническая значимость индекса НТИ на ритме ФП.
- При помощи линейных моделей расширена интерпретация показателей вариабельности сердечного ритма при пароксизме аритмии.

Key messages

- This study demonstrates that heart rate variability measured on paroxysmal atrial fibrillation provides clinically relevant information. Exploratory analysis approaches were used to identify patterns in the analyzed data.
- The clinical significance of the HTI index on atrial fibrillation rhythm is shown.
- With the help of linear models, the interpretation of heart rate variability indicators in atrial fibrillation episodes has been expanded.

На сегодняшний день можно выделить от 40 до 60 индексов, которые активно используются в анализе вариабельности ритма сердца (ВРС) [1, 2]. Традиционно индексы ВРС измеряются и интерпретируются исключительно на синусовом ритме (СР), поскольку многие авторы отмечают, что ритм во время эпизодов аритмий, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), носит хаотический характер [3].

В нашем исследовании мы сделали предположение, что несмотря на хаотичность ритма ФП, некоторые его свойства могут быть связаны с параметрами ВРС на СР, а изучение индексов ВРС на ритме пароксизма ФП может дать дополнительную клинически значимую информацию о течении исследуемой аритмии. Данная работа отличается от предыдущих измерений ВРС при пароксизмальной форме ФП [4, 5] автоматическими подходами к детектированию эпизодов аритмии, а также использованием методов разведочного анализа данных из пакетов для машинного обучения в целях направленного поиска внутренних закономерностей в структуре анализируемых данных. Это позволило нам предложить клиническое значение индекса НТИ, измеренного на ритме пароксизма ФП, а также перенести интерпретацию

индексов ВРС для регулярного ритма на ритм ФП, используя многопараметрические линейные модели.

Материал и методы

В данной работе исследовались ретроспективные данные суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), полученные из базы данных пациентов с пароксизмальной формой ФП “Long Term Atrial Fibrillation Database” (LTFADB), представленной в открытом хранилище медицинских сигналов Physionet [6], а также из базы длительного хранения “Миокард-холтер” Свердловской областной клинической больницы № 1. Для разметки оригинальных данных был реализован алгоритм автоматического обнаружения ФП [7]. Критерием отбора записей было наличие суммарно не <120 мин эпизодов СР и не <120 мин пароксизмальной ФП, поскольку многие индексы ВРС могут быть рассчитаны только на длинных эпизодах ЭКГ. Заметим, что записи не содержали других нарушений сердечного ритма и проводимости миокарда, кроме ФП. Согласно данному критерию, из 84 записей, представленных в LTFADB, были отобраны 26 (возраст пациентов 67 ± 11 лет, 13 мужчин и 13 женщин). Из имевшихся 45 записей ба-

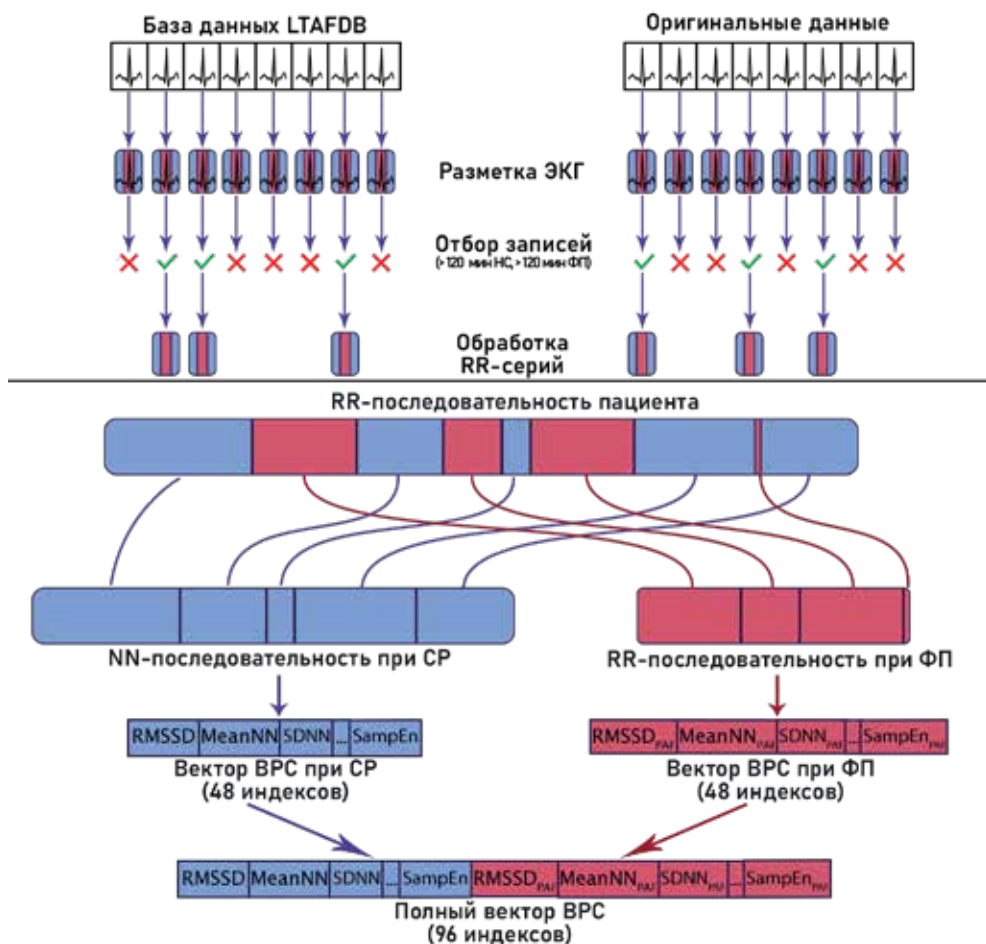


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: из записи ЭКГ пациентов выделяются длительные эпизоды СР и ритма ФП. Для каждого типа ритма независимо рассчитываются индексы ВРС.

Сокращения: ВРС — вариабельность ритма сердца, НС — нервная система, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография.

зы СОКБ № 1 были отобраны 11 (возраст пациентов 62 ± 9 лет, 6 мужчин и 5 женщин). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ СО СОКБ № 1, пациенты дали информированное добровольное согласие на использование в исследовании записей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Рисунок 1 демонстрирует схему процедуры предобработки данных, состоящую из нескольких шагов: разметка ЭКГ на эпизоды СР и ритма ФП, автоматическая фильтрация эктопических пиков [8] и их исключение из анализа, подсчет индексов ВРС для каждого из анализируемых видов ритма. Далее для каждой отобранной записи были определены последовательности RR-интервалов, которые были разбиты на меньшие RR-серии, согласно имеющейся разметке ритмов. RR-серии для каждого типа ритма были вслед соединены в единые последовательности. Следовательно, каждая отобранная запись представляет объединенную NN-последовательность для

СР и объединенную RR-последовательность для ритма ФП.

Были рассчитаны 48 индексов ВРС для NN-последовательностей при СР и 48 индексов ВРС для RR-последовательностей при ФП (рис. 2) с помощью программного пакета NeuroKit2. Среди рассчитываемых индексов ВРС для обоих типов ритма выделяются следующие группы: индексы частоты ритма (MeanNN, MedianNN) [1]; индексы быстрой ВРС (RMSSD, SDSD, CVSD pNN50, pNN20, SD1, SD1d, SD1a) [1, 9]; индексы медленной ВРС (SD2, SD2d, SD2a, SDNN, SDNNd, SDNNA, MadNN, CVNN, MCVNN, IQRNN) [1, 9]; геометрические индексы (HTI, TINN) [1]; индексы частотного домена (LF, HF, LFn, HF_n, LF/HF) [1]; индексы, аппроксимирующие энтропию (SampEn, ApEn) [1]; индексы главных компонент распределения на графике Пуанкаре (S, SD1/SD2, CVI, CSI, CSI Modified) [1, 10]; индексы фрагментации ритма (PIP, IALS, PAS, PSS) [11]; индексы асимметрии ускорения и замед-



● — Статистически значимая разница между средними значениями
 ■ — Статистически значимая разница между дисперсиями

Рис. 2. Графики распределений индексов ВРС при CP и ФП.

Примечание: графики сгруппированы по типам индексов. Оранжевыми линиями отмечены медианы (Q2). Ящики отображают интерквартильный радиус (IQR = Q3-Q1). Точками отмечены выбросы, найденные согласно правилу: $val < Q1 - 1.5 * IQR$ или $val > Q3 + 1.5 * IQR$. Усами обозначены пороговые диапазоны выбросов. Круги и квадраты над графиками означают наличие статистически значимого отличия среднего значения или дисперсии индекса между ритмами, соответственно. Различными цветами выделены группы индексов согласно их описанию в тексте. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: CP — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

ления пульса (C1a, C1d, Ca, Cd, C2a, C2d) [9]; индексы, основанные на сдвиге графика Пуанкаре относительно линии идентичности (AI, PI, SI, GI) [12]. Заметим, что ранее интерпретации индексов ВРС были основаны на анализе СР. Возможные интерпретации характеристик ВРС для пароксизмов ФП, предложенные нами, приведены ниже в Обсуждении. Далее по тексту стандартные аббревиатуры (RMSSD, SDNN, AI и т.д.) без префикса обозначают индексы при СР. Аббревиатуры с префиксом PAF (PAF_RMSSD, PAF_SDNN, PAF_AI и т.д.) обозначают индексы на ритме ФП.

Для анализа данных были построены матрицы корреляций между индексами. Для анализа связей между ВРС пароксизмального и регулярного ритмов мы реализовали построение всех возможных множественных регрессий, которые могут объяснить индексы ВРС, измеренные на пароксизмальном ритме, на основе параметров ВРС на регулярном ритме. При этом отбирались только значимые модели с $p < 0,01$, $R^2 > 0,6$, а ранжирование выполнялось на основе информационного критерия Акайке.

Работа поддержана государственным заданием ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 121040500248-7 “Разработка комплексного подхода к персонализированной диагностике, терапии и профилактике наджелудочковых нарушений сердечного ритма вегетативного генеза”.

Результаты

Различия между показателями ВРС при СР и ФП

При переходе ритма от СР к ритму ФП значения индексов ВРС изменяются. Распределения индексов для двух типов ритмов представлены на рисунке 2. Ритм при ФП характеризуется ожидаемым ускорением средней частоты ритма (MedianNN и MeanNN), уменьшением значений индексов симпатической активации (CSI, CSI Modified) и ростом парасимпатических индексов, характеризующих быструю вариабельность (RMSSD, pNN50, SD1).

В основе большинства отличий в распределении индексов ВРС лежат особенности гистограмм RR-интервалов и графиков Пуанкаре. Характерные различия этих графиков для участка СР и пароксизма ФП у отдельно взятого пациента представлены на рисунке 3. Для СР гистограмма NN-интервалов соответствует нормальному гауссовому распределению. Для ФП у того же пациента в правой части гистограммы RR-интервалов возникает длинный хвост, и гистограмма становится двухпиковой. Второй пик соответствует присутствующим в анализируемых данных длинным и последовательным задержкам в активации предсердий.

График Пуанкаре используется для демонстрации самоподобия ритма, координаты каждой точки графика соответствуют i и $i+1$ RR-интервалу, соот-

ветственно. График Пуанкаре дает понять, чем вызваны отличия между типами ритмов: смещением характеристик ВРС в целом (направление вдоль линии идентичности графика) или же неравномерными переходами между соседними RR-интервалами (направление поперек линии идентичности). Для СР распределение точек на графике Пуанкаре — это многомерное нормальное распределение, чья дисперсия описывается двумя главными компонентами графика SD1 и SD2. Для ритма ФП наблюдается значительное количество выбросов вдоль линии идентичности и главных осей графика. Такие изменения оказывают непосредственный эффект на показатели быстрых и медленных механизмов регуляции ВРС.

При каждом типе ритма некоторые индексы ВРС образуют группы высокой попарной корреляции. Для выявления таких групп использовались матрицы абсолютных значений корреляций и иерархическая кластеризация. Визуализация работы этих методов для СР и ФП представлена на рисунке 4. Видно, что как для СР, так и для ФП наблюдаемые в матрице группы коррелированных индексов практически полностью повторяют классификацию на основе статистических характеристик ВРС. Во многом, аналогичные группы коррелируемых индексов выделяются и для ритма пароксизмальной ФП.

Корреляции между индексами ВРС и восстановлением ритма

Нами были изучены корреляции индексов ВРС с количеством восстановлений ритма в течении суток (англ. daily recovery) и общей длительностью пароксизмов ФП в процентном соотношении к общей длине записи (англ. AF ratio). В целом количество эпизодов восстановления ритма коррелировало с индексами быстрой и медленной ВРС, а также индексами фрагментации ритма, при этом процент наличия в структуре записи ритма ФП коррелировал с энтропийными индексами, а также индексами CSI, HF, pNN50. Однако полученные коэффициенты корреляции не превышали 0,48 по абсолютному значению и не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Для индексов ВРС, измеренных на ритме ФП, процентное соотношение пароксизмов в сутках было связано с частотными индексами PAF_LF и PAF_HF и геометрическим индексом PAF_HTI. Коэффициент корреляции для всех индексов, кроме PAF_HTI, также не превышал 0,5. Только геометрический индекс PAF_HTI выделился среди остальных и показал умеренную отрицательную корреляционную связь с процентным соотношением длительности пароксизма ФП во всей записи ($r = 0,6$, $p < 0,02$).

Связь между показателями СР и ФП

Согласно нашим данным, не существует простой линейной модели, позволяющей предсказывать отдельно взятый индекс на пароксизме ФП по одному отдельно взятому индексу на СР во всех возможных

Таблица 1

**Многопараметрические линейные модели,
описывающие взаимосвязь индексов ВРС СР и индексов ВРС при ФП**

Предсказываемый индекс	Независимые предикторы				Скорректированный R ²	Критерий Акаике
PAF_CVI	0,0047	7,2796	-0,0052	-0,0022	0,74	-31,77
	MeanNN	CVNN	IQRNN	MedianNN		
	0,0032	15,7194	-4,7009	-0,0084	0,74	-31,39
	MeanNN	CVNN	MCVNN	SD2		
	0,0029	11,0242	-0,0047	-0,0069	0,73	-30,28
	MeanNN	CVNN	IQRNN	SDNNd		
PAF_pNN20	0,0830	-0,1166	-62,6899	70,3369	0,71	229,55
	MeanNN	MadNN	PSS	CVSD		
	0,0774	-0,1182	-64,2732	0,1633	0,70	230,59
	MeanNN	MadNN	PSS	SD1d		
	0,0792	-0,0888	-65,2464	7,5639	0,70	230,62
	MeanNN	MadNN	PSS	ApEn		
PAF_pNN50	0,1179	-0,1988	-76,3139	148,0655	0,71	249,82
	MeanNN	MadNN	PSS	CVSD		
	0,1065	-0,2082	-77,6570	0,3755	0,70	250,41
	MeanNN	MadNN	PSS	SD1d		
	0,2867	-0,0957	-0,1846	169,2675	0,70	251,20
	MeanNN	IQRNN	MedianNN	CVSD		
PAF_ApEn	0,0024	-0,0087	0,7153	5,6343	0,69	-24,81
	MeanNN	MadNN	SampEn	MCVNN		
	0,0021	-0,0032	0,5657	-1,4349	0,67	-22,72
	MeanNN	MadNN	SampEn	PSS		
	0,0019	-0,0022	0,7939	1,6412	0,65	-20,45
	MeanNN	MadNN	SampEn	AI		
PAF_SDNN	0,3352	1135,0674	-0,7422	-230,6075	0,63	348,44
	MeanNN	CVNN	IQRNN	AI		
	0,6186	1162,4850	-0,8081	-0,2558	0,62	349,42
	MeanNN	CVNN	IQRNN	MedianNN		
	0,3270	1114,0457	-0,7283	-25,0247	0,61	349,64
	MeanNN	CVNN	IQRNN	SampEn		
PAF_SD2	0,4186	1493,9636	-0,9419	-346,8794	0,61	370,42
	MeanNN	CVNN	IQRNN	AI		
	0,4494	1810,5984	-1,1200	-118,9080	0,61	370,64
	MeanNN	CVNN	IQRNN	LFn		
	0,4006	1452,7145	-0,9075	-43,4446	0,60	371,33
	MeanNN	CVNN	IQRNN	SampEn		

парах. Между индивидуальными индексами ВРС при ФП и индивидуальными индексами при СР коэффициент корреляции не превосходил 0,58.

Однако множественная линейная регрессия способна предсказывать индексы при ФП, используя индексы при СР в качестве независимых переменных. Используя алгоритм перебора, мы построили все возможные линейные регрессионные модели (всего 9339840 моделей), предсказывающие один индекс при ФП, используя один, два, три или четыре индекса при СР. Линейные модели с одним параметром достигают скорректированного $R^2=0,51$. Распространение регрессии на две, три и четыре независимые переменные приводит к моделям с максимальным скорректированным R^2 равным 0,62, 0,68, 0,74, соот-

ветственно. Мы полагаем, что модели со значениями скорректированного $R^2 > 0,6$ заслуживают дальнейшего анализа.

Линейные модели для индексов ВРС при ФП

18 наиболее значимых моделей из проанализированного семейства представлены в таблице 1. Найденные модели предсказывают следующие индексы: PAF_CVI (скорректированное $R^2 \leq 0,74$), PAF_pNN20 (скорректированное $R^2 \leq 0,71$), PAF_pNN50 (скорректированное $R^2 \leq 0,71$), PAF_ApEn (скорректированное $R^2 \leq 0,69$), PAF_SDNN (скорректированное $R^2 \leq 0,63$), PAF_SD2 (скорректированное $R^2 \leq 0,61$). Полученные модели имеют между собой определённые сходства. Первым предиктором каждой модели является MeanNN с положительным знаком. Вторыми предикторами у каждой модели являются индексы дисперсии RR-интервалов (CVNN, IQRNN, MadNN). Из чего сле-

дует, что полученные показатели при ФП напрямую зависят от частоты ритма и разброса NN-интервалов при СР.

Модели для индексов быстрой ВРС

Показатели pNN20 и pNN50 — это индексы быстрой ВРС. На ритме ФП индексы PAF_pNN20 и PAF_pNN50 показывают процент соседних RR-интервалов, отличающихся на 20 или 50 мс. Модели для данных индексов отличаются в основном четвертыми предикторами. CVSD — наиболее значимый 4-й предиктор с максимальным коэффициентом в правой части модели — является нормированным на частоту ритма индексом RMSSD и тесно коррелирует с остальными показателями быстрой ВРС. Среди альтернативных 4-х предикторов выступают индексы SD1d и ArEn. Индекс SD1d, как и CVSD, отражает эффекты быстрой ВРС. В свою очередь, ArEn является мерой энтропии временной серии и говорит о нерегулярности NN-интервалов.

Модели для индексов медленной ВРС

Индекс PAF_SDNN определяется как стандартное отклонение от среднего значения серии RR-интервалов при ФП. Стандартное отклонение чувствительно к выбросам, вследствие чего высокий PAF_SDNN при ФП означает как меньшую остроту пика гистограммы RR-интервалов, так и более выраженные хвосты гистограммы RR-интервалов (рис. 3). Индекс PAF_SD2 оценивает дисперсию RR-интервалов вдоль линии идентичности графика Пуанкаре. Для ФП распределение вдоль этой линии имеет длинный хвост в сторону высоких значений, что может говорить о наличии последовательных активаций с длинными задержками по сравнению с общей структурой ритма.

В моделях для данных индексов медленной ВРС интересно то, что первый предиктор и второй предиктор — MeanNN и CVNN — находятся в нелинейном взаимоотношении. Поскольку CVNN определяется формулой $CVNN = SDNN / MeanNN$, данные предикторы балансируют вклад друг друга в зависимости от средней частоты сердцебиений. Подобная характеристика не может быть получена в простой линейной модели с одним параметром.

Третьим предиктором в моделях является IQRNN — разница между квантилями распределения NN-интервалов. IQRNN и CVNN характеризуют длительные процессы вариации ритма, однако они входят в модель с разными знаками. CVNN является нормированным SDNN, и, как уже было отмечено, он чувствителен к хвостам распределений. С другой стороны, IQRNN является исключительно характеристикой эксцесса распределения и малочувствителен к выбросам. Вхождение данных индексов с разными знаками может говорить о том, что острота пика гистограммы на СР сама по себе не имеет существенного влияния на PAF_SDNN, но наличие выраженного

хвоста гистограммы и выбросы на СР могут быть признаком увеличенной дисперсии RR-интервалов при пароксизме аритмии.

Прочие модели

Для индекса PAF_CVI, показывающего влияние вагуса в ВРС [10], были получены достаточно точные модели. Технически этот индекс является логарифмом от произведения параметров, описывающих быстрые и медленные характеристики ВРС [10]. То есть он коррелирует с группами индексов быстрой ВРС (PAF_SD1*, PAF_RMSSD, PAF_pNN*) и медленной ВРС (PAF_SD2*, PAF_SDNN, PAF_IQRNN). Анализ моделей для PAF_CVI в большинстве своем повторяет анализ для моделей медленной ВРС. В них также появляется нелинейность в отношении CVNN и MeanNN, возникает взаимоотношение между дисперсионными индексами, характеризующими стандартное отклонение (CVNN) и эксцесс распределения (IQRNN или MCVNN). Однако наличие индексов MedianNN и SDNNd с отрицательным знаком в качестве четвертых предикторов может говорить о скошенности распределения в сторону меньших задержек между сокращениями. Можно предположить, что пациенты, у которых распределение NN-интервалов скошено в сторону малых задержек активации, на ритме ФП будут иметь высокие значения индексов, которые характеризуют быстрые и медленные эффекты ВРС.

Индексы ArEn и SampEn являются показателями нерегулярности ритма и непредсказуемости флуктуаций временной серии. Исходя из моделей, положительный вклад MeanNN (первый предиктор) означает, что энтропия на пароксизмах выше при низкой частоте регулярного ритма. Присутствие SampEn (третий предиктор) в моделях говорит о существующей зависимости энтропии при ФП от энтропии при СР.

Обсуждение

Полученные результаты проведенного исследования могут быть рассмотрены с нескольких точек зрения. С клинической точки зрения наиболее важным является результат о связи индекса PAF_HTI с возможностью восстановления ритма за счет его корреляции с длительностью пароксизма аритмии.

PAF_HTI коррелирует с длительностью пароксизма ФП.

Индекс PAF_HTI, измеренный на ритме ФП, обратно коррелирует с общей длительностью пароксизма аритмии (рис. 4). HTI и PAF_HTI — это индексы, показывающие отношение площади всех столбцов гистограммы RR-интервалов к ее высоте [1]. Изначально этот индекс был предложен в исследованиях по обработке биомедицинских сигналов для детектирования эпизодов ФП [1] и не предполагал наличия какой-либо клинической интерпретации.

Формулировка НТИ через плотность вероятности позволяет дать индексу иную интерпретацию. Площадь всех столбцов у нормированной гистограммы, аппроксимирующей плотность вероятности, всегда равна единице. Если распределение близко к нормальному, то высота данной гистограммы оценивает остроту пика. Таким образом, индексы НТИ и PAF_НТИ фактически являются оценками остроты пика распределения RR-интервалов и связаны с коэффициентом эксцесса распределения. Большие значения PAF_НТИ означают более пологое распределение, меньшие — более острое.

При ФП гистограмма сильно скошена в сторону больших задержек в структуре ритма (см. рис. 3), а увеличение значений индекса PAF_НТИ как раз является признаком наличия задержек между соседними сердечными сокращениями. Самостоятельно PAF_НТИ не демонстрирует линейных корреляций с показателями частоты сердечных сокращений (PAF_MeanNN&MeanNN, PAF_MedianNN&MedianNN) и дисперсией RR-интервалов (PAF_RMSSD&RMSSD, PAF_CVNN&CVNN, PAF_SDNN&SDNN). Обратная связь PAF_НТИ и длительности пароксизма аритмии позволяет сделать предположение о том, что при больших значениях данного индекса, общая длительность пароксизма аритмии будет меньше. Это можно объяснить следующим образом. ФП — это патологическое состояние, у которого есть триггер инициации и субстрат для поддержания аритмии. Если электрофизиологически на уровне субстрата возникают условия, не способствующие поддержанию хаотической активации — например, увеличиваются задержки между активациями — то при сохранении состоятельности функции синусового узла и определенном напряжении тонуса парасимпатической нервной системы (НС), активность последнего начнет доминировать и позволяет восстановить СР. С этой точки зрения появление длительных задержек между RR-интервалами означает появление временных отрезков, в которые может произойти восстановление ритма. За счет особенностей гистограммы RR-интервалов, большие значения PAF_НТИ становятся косвенным маркером появления возможностей для восстановления ритма путем замещения ФП активацией из синусового узла.

Связь с автономной НС

Одним из важнейших подходов к интерпретации индексов ВРС является установление их связей с активностью автономной НС [4]. На сегодняшний день данных об индексах активности парасимпатической НС значительно больше, нежели чем об индексах, характеризующих влияние симпатической НС и барорефлекс [2]. Традиционно считается, что индексы pNN50, RMSSD и HF отражают парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма [13]. Так как

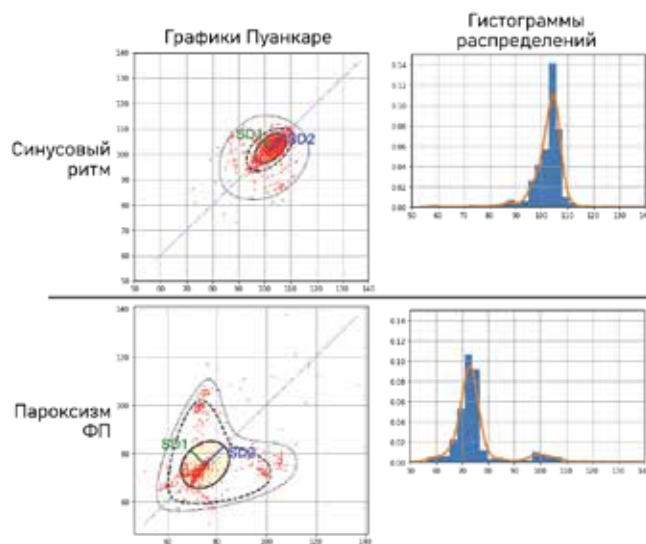


Рис. 3. Репрезентативный пример различных распределений RR-интервалов при СР и ФП у отдельного пациента.

Примечание: гистограммы и графики Пуанкаре представлены в едином масштабе.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

на длительных промежутках индекс SD1 коррелирует с pNN50 и RMSSD (рис. 3), то их также можно считать парасимпатическими. Парасимпатическая НС оказывает влияние не только на СР, но и на ритм ФП. В большинство построенных нами моделей для показателей ВРС на ФП в качестве предикторов входят индексы быстрой ВРС на СР, которые обычно связывают с воздействием парасимпатической НС.

К симпатическим индексам относят LF, CSI. Однако доказательная база для CSI ограничена [10], а LF некоторые авторы относят к индексам, отражающим барорефлекс [1], а не симпатическую иннервацию. В свою очередь, слишком высокие или слишком низкие значения SD1/SD2, LF/HF могут говорить о смещении баланса автономной НС [1].

Мы продемонстрировали, что индексы ВРС, измеренные на СР и на ритме ФП, имеют существенные различия (см. рис. 2). При переходе от СР к ритму пароксизма ФП увеличиваются средние значения и дисперсии индексов ВРС, характеризующих эффекты быстрой ВРС (RMSSD&PAF_RMSSD, SD1&PAF_SD1 и т.д.), что отражается в увеличении средних индексов процентного описания быстрой ВРС (pNN20&PAF_pNN20, pNN50&PAF_pNN50 и т.д.). При этом частота ритма и его непредсказуемость (энтропия) возрастает (ApEn&PAF_ApEn, SampEn&PAF_SampEn). Эти наблюдения совпадают с результатами более ранних работ [3].

При ФП индексы, характеризующие тонус симпатической НС (CSI&PAF_CSI), уменьшаются, по сравнению с их значениями на СР, а индексы парасимпатической НС (pNN50&PAF_pNN50, RMSSD&PAF_RMSSD, SD1&PAF_SD1) возрастают.

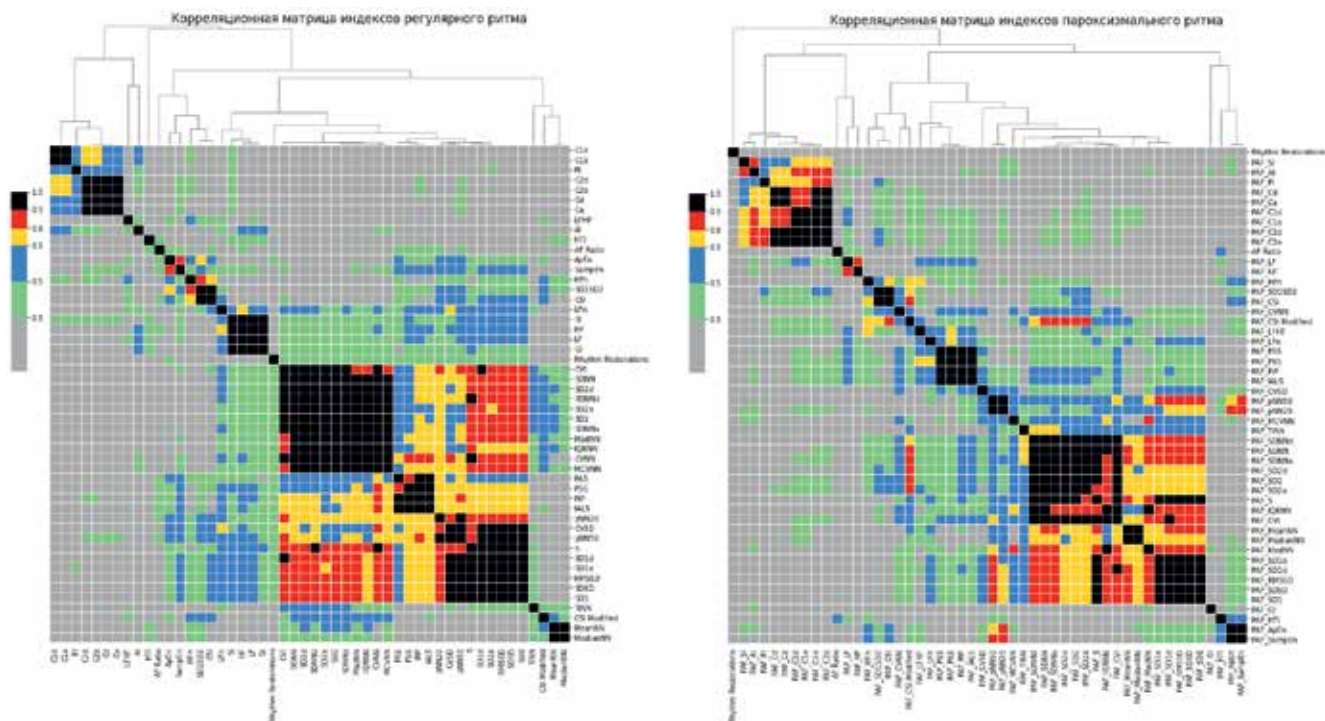


Рис. 4. Абсолютные значения корреляции между индексами ВРС.

Примечание: дендрограммы демонстрируют группировку индексов, цвет означает значение корреляции. Также продемонстрированы корреляции между индексами и количеством восстановлений СР (Rhythm Restorations), длительностями пароксизмального ритма (AF Ratio). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: СР — синусовый ритм.

Если предположить, что интерпретация индексов ВРС для ФП остается схожей с их интерпретацией для СР, то можно сделать вывод, что на ритме пароксизмальной ФП влияние активности симпатической НС уменьшается, а парасимпатической — увеличивается.

Сделаем предположение о физиологической составляющей наблюдаемых процессов. ВРС регулярного ритма регулируется процессами ионного обмена в клетках синусового узла, а также автономной НС. При этом в регуляции ритма участвует левый блуждающий нерв. Этот же нерв управляет дыханием и обеспечивает барорефлекс. Особенности физиологии позволяют интерпретировать многие индексы ВРС с точки зрения активности парасимпатической НС, влияния барорефлекса [1]. ВРС на ФП вызвана другими физиологическими механизмами. В случае ФП на вход атриовентрикулярного соединения постоянно приходят импульсы активации. При этом главной функцией атриовентрикулярного соединения является задержка проведения импульсов от предсердий к желудочкам. Атриовентрикулярное соединение также регулируется автономной НС [14], преимущественно левым блуждающим нервом. Таким образом, получается, что индексы ВРС при ритме ФП все еще могут регулироваться за счет активности вагуса и интерпретироваться схожим об-

разом, однако их оценка в большей степени говорит о функциональном состоянии атриовентрикулярного соединения, нежели чем синусового узла.

В нашем исследовании мы рассматривали только записи пациентов с пароксизмальной формой ФП. Переход пароксизмальной ФП в персистирующую ФП де-факто является увеличением длительности пароксизма более 7 сут. Переход пароксизмальной формы ФП в персистирующую, а затем постоянную, по-видимому, может сопровождаться прогрессированием автономной кардионейропатии с последующим более неблагоприятным клиническим течением аритмии, что согласуется с ранее представленными работами в области физиологии [14, 15].

Связь двух типов ритма

Одной из целей проводимого исследования была попытка показать, что индексы ВРС, измеренные на ритме ФП, не являются полностью хаотическими, и зависят от показателей ВРС, измеренных на СР. Для этого в работе применялись простые линейные модели (анализ корреляций) и многопараметрические линейные модели.

Используя корреляционные карты, мы показали, что индексы группируются в соответствии с теми статистическими характеристиками ритма, которые они характеризуют. Группы выделяются отдельно для СР и для ритма пароксизма ФП. При этом нет

значимых корреляций между отдельными индексами ВРС двух типов ритмов. Однопараметрические линейные модели могут объяснить только до 52% ($R^2=0,52$) наблюдаемой дисперсии PAF_* индексов. Несмотря на это, использование многопараметрических линейных моделей с четырьмя предикторами уже позволяет связать характеристики регулярного ритма с предсказываемыми характеристиками ВРС на ФП.

Наше исследование показывает, что до 74% наблюдаемой дисперсии индексов PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2 могут быть объяснены с помощью четырех индексов ВРС, полученных на СР (табл. 1). Каждая из полученных моделей включает в себя параметр, характеризующий общую частоту ритма MeanNN, и параметр, отражающий разброс NN-интервалов во всем наблюдаемом отрезке ЭКГ (индексы медленной ВРС: CVNN, IQRNN, MadNN). Индексы частоты ритма (MeanNN, MedianNN), измеренные на длинных промежутках ЭКГ, во многом связаны с индивидуальными особенностями пациента, такими как пол, индекс массы тела, площадь поверхности тела, размеры сердца [1]. Индексы медленной вариабельности на длительных участках ритма (длиннее 30 мин) демонстрируют влияние гуморальной регуляции, циркадианных ритмов, а также тонуса автономной НС [2]. Модели только с двумя параметрами не могут достаточно хорошо объяснить наблюдаемую дисперсию, и многопараметрические линейные модели обязательно должны включать и другие индексы: CVSD, MCVNN, PSS, SampEn и другие.

Наиболее важным является то, что в часть моделей входят индексы, содержащие непараметрические оценки разброса (IQRNN) и параметрические (SDNN). Хорошо известно, что для нормального распределения со стандартным отклонением σ интерквартильный диапазон соответствует интервалу $(-0,67*\sigma, 0,67*\sigma)$. Но для асимметричных распределений с хвостами острых или бимодальных распределений это правило не выполняется. Если в множественную линейную модель начинает входить два типа оценок разброса, то они начинают работать как некий критерий отличия распределения от нормального. Для изучаемых данных модели с параметрическими и непараметрическими оценками разброса анализируют эксцесс и асимметрию гистограммы NN-интервалов. Таким образом, представленные модели связывают особенности нормального ритма и ритма ФП.

Дополнительным фактором, объясняющим почему простых корреляций нет, но множественная линейная регрессия позволяет описать ВРС при ФП,

является то, что регрессия косвенным образом вводит нелинейные связи между индексами. Например, в некоторые модели входят как SDNN, так и CVNN, являющийся SDNN, нормированным на MeanNN, что вводит в модель нелинейную взаимосвязь между дисперсией NN-интервалов и частотой ритма. Таким образом, в модели появляется дополнительная нелинейная компонента.

Заключение

В проведенном исследовании предпринята попытка изучения регуляции сердечного ритма на пароксизме ФП с помощью анализа индексов ВРС. Нами были рассчитаны более сорока индексов ВРС на двадцатичетырехчасовых записях ЭКГ. Методология исследования строго разделяла расчет индексов ВРС при СР и ритме ФП в структуре каждой из исследуемых записей.

Ни один из рассмотренных в работе индексов ВРС на СР не продемонстрировал взаимосвязи с длительностью пароксизма ФП или возможностью восстановления ритма. Однако индекс PAF_HTI, измеренный на длительных эпизодах пароксизмов ФП, имеет обратную корреляцию с общей длительностью пароксизмов данной аритмии в течение суток. Высокие значения PAF_HTI предполагают наличие длительных задержек в ритме ФП, в ходе которых увеличивается шанс на восстановление ритма благодаря активациям из синусового узла.

Показано, что значения индексов, отвечающих за быструю ВРС (RMSSD, SD1, pNN50 и т.д.), при ФП существенно выше, чем на СР, что можно интерпретировать как увеличение активности парасимпатических влияний в регуляции пароксизмального ритма по сравнению с СР.

Индексы ВРС, измеренные на пароксизме ФП, нельзя описать на основе индексов ВРС, измеренных на СР, с помощью простых линейных моделей. Однако у индексов PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2 можно объяснить до 74% дисперсии, используя многопараметрическую линейную модель с четырьмя параметрами. При этом большинство рассмотренных моделей связывают параметры ВРС при ФП с асимметричностью и эксцентриситетом гистограммы распределения NN-интервалов на СР.

Проведенное исследование имеет существенные перспективы в продолжении изучения ВРС при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
2. Ishaque S, Khan N, Krishnan S. Trends in Heart-Rate Variability Signal Analysis. *Frontiers in Digital Health*. 2021;3:13. doi:10.3389/fdgth.2021.639444.
3. Baevsky RM, Chernikova AG. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. *Cardiometry*. 2017;10:66-76. doi:10.12710/cardiometry.2017.6676.
4. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *European journal of clinical investigation*. 2019;49:e13174. doi:10.1111/eci.13174.
5. Rybakova TA, Stolyarova VV, Gizova MV. Study of heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation during prophylactic treatment of metoprolol and cordarone for One Year. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2021;23:128-35. (In Russ.) Рыбакова Т.А., Столярова В.В., Гизова М.В. Изучение показателей вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема метопролола и кордарона в течение года. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2021;23:128-35. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-128-135.
6. Petrutiu S, Sahakian AV, Swiryn S. Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *Europace*. 2007;9:7:466-70. doi:10.1093/europace/eum096.
7. Jiang K, Huang C, Ye S, Chen H. High accuracy in automatic detection of atrial fibrillation for Holter monitoring. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2012;13:751-6. doi:10.1631/jzus.B1200107.
8. Karlsson M, Hörnsten R, Rydberg A, et al. Automatic filtering of outliers in RR intervals before analysis of heart rate variability in Holter recordings: a comparison with carefully edited data. *Biomedical engineering online*. 2012;11:1:1-12. doi:10.1186/1475-925X-11-2.
9. Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2011;49:1289-97. doi:10.1007/s11517-011-0834-z.
10. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, et al. Using Lorenz plot and Cardiac Sympathetic Index of heart rate variability for detecting seizures for patients with epilepsy. 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2014;4563-66. doi:10.1109/EMBC.2014.6944639.
11. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart rate fragmentation: a new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics. *Frontiers in physiology*. 2017;8:255. doi:10.3389/fphys.2017.00255.
12. Yan C, Li P, Ji L, et al. Area asymmetry of heart rate variability signal. *Biomedical engineering online*. 2017;16:1-14. doi:10.1186/s12938-017-0402-3.
13. Novikov EM, Stebletsov SV, Ardashev VN, et al. ECG-based investigation methods: heart rate variability and dispersion mapping (Literature Review). *Kremlin Medicine Journal*. 2019;4:81-9. (In Russ.) Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н. и др. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;4:81-9. doi:10.26269/416g-mx35.
14. Popova EP, Bogova OT, Puzin SN, Fisenko VP. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation pathogenesis. *Russ J Cardiol*. 2020;25(7):3663. (In Russ.) Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Фисенко В.П. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3663. doi:10.15829/1560-4071-2020-3663.
15. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart rhythm*. 2017;14:801-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.038