

Выделение фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на основе характеристик variability сердечного ритма

Никита Сергеевич Марков^{1,2}, Константин Сергеевич Ушенин^{1,2,3},
Яков Григорьевич Божко^{1*}, Михаил Викторович Архипов¹,
Ольга Эдуардовна Соловьёва^{2,3}

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Уральский Федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия;

³Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Цель. Методами разведочного анализа данных суточного мониторингирования электрокардиограммы проанализировать показатели variability сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и выделить электрофизиологические фенотипы заболевания.

Методы. Из открытой базы с записями суточного мониторингирования электрокардиограммы по Холтеру «The Long-Term Atrial Fibrillation Database» (репозиторий — PhysioNet) выделены 64 электрокардиографических сигнала, записанных у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, и на их основе рассчитаны 52 показателя variability сердечного ритма, включая новые индексы фрагментации и асимметрии сердечного ритма, предложенные за последние 5 лет. Анализ данных проведён с применением методов машинного обучения: снижение размерности методом главных компонент, иерархическая кластеризация, выделение выбросов в данных. Скоррелированность признаков верифицирована критерием Пирсона, выделенные подгруппы пациентов были подтверждены с помощью критериев Манна–Уитни и Стьюдента.

Результаты. Для подавляющего большинства пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий variability сердечного ритма может быть описана пятью параметрами, охватывающими пять отдельных подходов к её спецификации: описание дисперсии хронограммы, подсчёт частотных характеристик хронограммы, индексы фрагментации ритма, индексы асимметрии ритма, средние и медианные значения хронограммы. На основе данных параметров выделены два больших фенотипа заболевания: первый — ваготонический профиль с достоверным увеличением линейных парасимпатических индексов, длительностью пароксизма фибрилляции предсердий более 4,5 ч; второй профиль — с увеличенными значениями симпатических индексов, низкими значениями парасимпатических индексов и длиной пароксизмов до 4,5 ч.

Вывод. Результаты свидетельствуют о потенциале нелинейного анализа в исследовании variability ритма и демонстрируют целесообразность дальнейшей инкорпорации нелинейных индексов для решения задачи фенотипирования нарушений сердечного ритма.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, нарушения сердечного ритма, разведочный анализ данных, variability сердечного ритма, суточное мониторингирование ЭКГ по Холтеру.

Для цитирования: Марков Н.С., Ушенин К.С., Божко Я.Г., Архипов М.В., Соловьёва О.Э. Выделение фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на основе характеристик variability сердечного ритма. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 778–787. DOI: 10.17816/KMJ2021-778.

Deriving electrophysiological phenotypes of paroxysmal atrial fibrillation based on the characteristics of heart rate variability

N.S. Markov^{1,2}, K.S. Ushenin^{1,2,3}, Y.G. Bozhko¹, M.V. Arkhipov¹, O.E. Solovyova^{2,3}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze heart rate variability of patients with paroxysmal atrial fibrillation and identify electrophysiological phenotypes of the disease by using methods of exploratory analysis of twenty-four-hour electrocardiographic (Holter) recordings.

Methods. 64 electrocardiogram recordings of patients with paroxysmal atrial fibrillation were selected from the open Long-Term Atrial Fibrillation Database (repository — PhysioNet). 52 indices of heart rhythm variability were calculated for each recording, including new heart rate fragmentation and asymmetry indices proposed in the last 5 years. Data analysis was carried out with machine learning methods: dimensionality reduction with principal component analysis, hierarchical clustering and outlier detection. Feature correlation was checked by the Pearson criterion, the selected patient's subgroups were confirmed by using Mann–Whitney and Student's tests.

Results. For the vast majority of patients with paroxysmal atrial fibrillation, heart rate variability can be described by five parameters. Each of these parameters captures a distinct approach in heart rate variability classification: dispersion characteristics of interbeat intervals, frequency characteristics of interbeat intervals, measurements of heart rate fragmentation, indices based on heart rate asymmetry, mean and median of interbeat intervals. Two large phenotypes of the disease were derived based on these parameters: the first phenotype is a vagotonic profile with a significant increase of linear parasympathetic indices and paroxysmal atrial fibrillation lasting longer than 4.5 hours; the second phenotype — with increased sympathetic indices, low parasympathetic indices and paroxysms lasting up to 4.5 hours.

Conclusion. Our findings indicate the potential of nonlinear analysis in the study of heart rate variability and demonstrate the feasibility of further integration of nonlinear indices for arrhythmia phenotyping.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation, arrhythmia phenotyping, exploratory data analysis, heart rate variability, HRV, Holter monitor.

For citation: Markov N.S., Ushenin K.S., Bozhko Y.G., Arkhipov M.V., Solovyova O.E. Deriving electrophysiological phenotypes of paroxysmal atrial fibrillation based on the characteristics of heart rate variability. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 778–787. DOI: 10.17816/KMJ2021-778.

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространённых нарушений ритма в популяции. Для кардиологов значительный интерес представляет пароксизмальная форма ФП, поскольку при правильном применении медикаментозной терапии и интервенционных методов лечения возможно восстановление ритма на длительное время, что способствует повышению качества жизни пациента и снижает нагрузку на систему здравоохранения страны.

На данный момент не существует единого мнения о механизмах инициации, поддержания и окончания пароксизма ФП. Мы полагаем, что ФП как аритмологическую патологию можно разделить на несколько фенотипов, которые бывают следствием сложного сочетания генетических факторов, сопутствующей патологии, образа жизни человека, а также условий окружающей среды. Фенотипы ФП ранее были выделены на основании клинических проявлений [1, 2], генетических особенностей [3], особен-

ностей клапанного аппарата [4]. Кроме этого, существуют работы, выделяющие различные типы пароксизмов на основании индексов variability ритма [5] или характеристик активности расположенных в коже симпатических нервов [6].

Одним из подходов к выделению фенотипов заболевания служит использование индексов variability сердечного ритма (BCP). Множество работ посвящено анализу таких часто применяемых для анализа характеристик, как RMSSD, pNN50, pNN20¹ и полос частот спектра [7]. Однако за последние несколько лет были предложены дополнительные индексы асимметрии и фрагментации сердечного ритма [8–10]. На данный момент их физиологическое обосно-

¹ RMSSD — среднеквадратичное значение последовательных различий; NN50 и NN20 — количество пар последовательных NN, которые отличаются более чем на 50 и 20 мс соответственно; pNN50 и pNN20 — доля NN50 и NN20, делённая на общее количество NN.

вание и клиническая значимость не изучены до конца, однако данные индексы имеют существенную чувствительность к патологии, что продемонстрировано на больших группах людей [8], а значит, требуют клинической и физиологической интерпретации.

В данной работе были определены фенотипы ФП на основе индексов ВСР, рассчитанных на электрокардиограммах (ЭКГ) суточного мониторинга. Исследование было проведено на открытой базе электрокардиографических сигналов «Long Term Atrial Fibrillation Database» (LTAfDB) [11] с использованием методов разведочного анализа данных [12]. В предыдущих работах на этой базе данных были предприняты попытки анализа ВСР для выявления эпизодов ФП [13], однако в нашей работе мы провели более детальное изучение характеристик ВСР, представили анализ зависимостей между показателями сердечного ритма, выделили два фенотипа пароксизмальной формы ФП и статистически обосновали их существование в популяции.

Цель работы — методами разведочного анализа данных суточного мониторинга ЭКГ проанализировать показатели ВСР у пациентов с пароксизмальной формой ФП и выделить электрофизиологические фенотипы заболевания.

Материал и методы исследования. База данных LTAfDB состоит из 84 записей ЭКГ длиной от 24 до 25 ч, что делает её наиболее обширным банком с эпизодами пароксизмальной формы ФП [11]. Записи из LTAfDB включают сигналы с двух электродов с дискретизацией 128 Гц, что было достаточно для идентификации сердечного ритма и подсчёта показателей ВСР.

Обработка данных включала несколько этапов. Сначала среди всех записей выделялись данные пациентов с пароксизмальной формой ФП согласно аннотации базы данных. Далее для каждой записи ЭКГ были подсчитаны индексы ВСР, после чего применён метод главных компонент для снижения количества описательных признаков. Поскольку среди имеющихся данных присутствовали записи пациентов с дополнительной аритмологической патологией, отличающейся от ФП, для чистоты анализа мы исключили все выбросы и ещё раз применили метод главных компонент. В последующем для поиска фенотипов заболевания мы использовали метод иерархической кластеризации. Выделенные с его помощью подгруппы пациентов с пароксизмальной формой ФП были дополнительно подтверждены с помощью дисперсионного анализа.

На первом этапе из набора данных были исключены 20 записей с общей длительностью пароксизмов ФП более 24 ч. Из оставшихся записей с пароксизмальной формой ФП были выделены эпизоды синусового ритма, доступные для анализа, исключены эктопические импульсы, после чего построены хронограммы. Полученные хронограммы были обработаны для получения 52 характеристик ВСР:

- 14 показателей временного домена, статистически характеризующих распределение межпиковых интервалов [7] (RMSSD, MeanNN, SDNN, SDSD, CVNN, CVSD, MedianNN, MadNN, MCVNN, IQRNN, pNN50, pNN20, TINN, HTI);

- 9 индексов частотных характеристик ВСР, выводимых из анализа спектральной плотности мощности хронограммы [7] (мощность ULF, VLF, LF, HF, VHF полос частот; HFn, LFn, LF/HF, LnHF);

- 7 нелинейных характеристических показателей геометрии графика Пуанкаре [7] (SD1, SD2, SD1/SD2, S, CSI, CVI, Modified CSI);

- 16 показателей асимметрии сердечного ритма [8, 9] (GI, SI, AI, PI, C1d, C1a, SD1d, SD1a, C2d, C2a, SD2d, SD2a, SDNNd, SDNNa, Cd, Ca);

- 4 индекса фрагментации сердечного ритма [10] (PIP, IALS, PSS, PAS);

- 2 метрики аппроксимации энтропии [7] (ApEn, SampEn).

Всего вектор признаков состоит из 52 значений. Обратим внимание, что метрики GI, SI, AI, PI, PIP, IALS, PSS, PAS [9, 10] были предложены менее 5 лет назад.

Поскольку многие из полученных признаков продемонстрировали линейную зависимость друг с другом, то для сокращения количества анализируемых признаков был использован метод главных компонент. Это позволило произвести линейное снижение размерности пространства и уменьшить количество признаков с 52 до 7. Данное количество компонент было выбрано в соответствии со значением коэффициента объяснённой ковариации. Перед применением метода главных компонент данные сначала нормировались в диапазоне (0,1), а затем представлялись в виде отклонений от среднего значения. Такой подход отличен от традиционного метода главных компонент, но позволяет более эффективно снижать размерность пространства параметров [12].

Для обнаружения выбросов был реализован метод голосований с четырьмя алгоритмами «жюри», куда входят робастная оценка матрицы ковариаций, одноклассовая машина опорных векторов, изоляционный лес, а так-

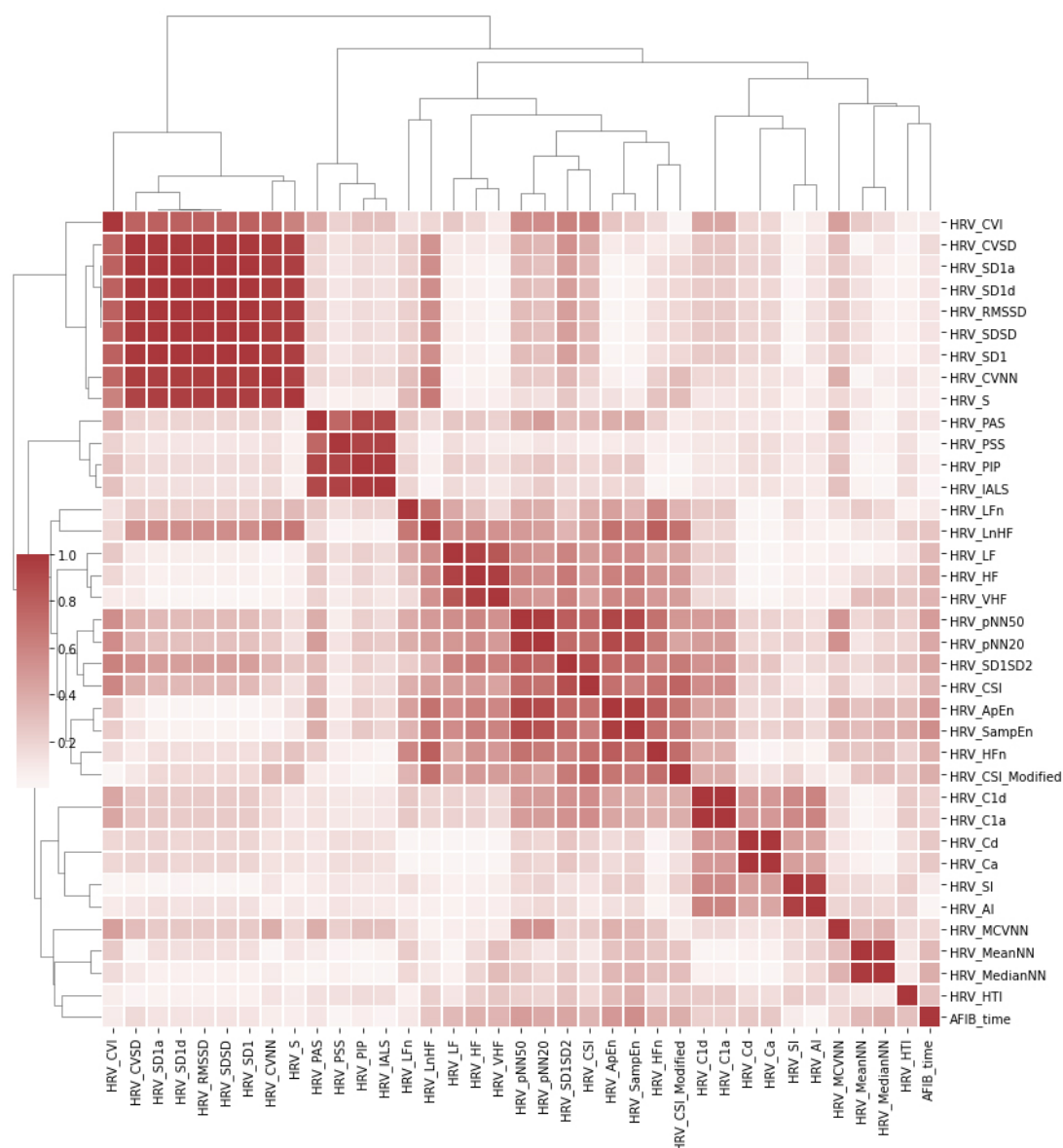


Рис. 1. Диаграмма корреляции между индексами вариабельности сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. При помощи цветовой шкалы² указаны абсолютные значения коэффициентов корреляции между признаками. Близость индексов друг к другу продемонстрирована с помощью дендрограмм на осях

же локальный уровень выброса [12]. Вектора признаков были помечены как выбросы, если за них «проголосовали», как минимум, три алгоритма из четырёх. Записи ЭКГ, соответствующие отмеченным векторам, были отдельно проанализированы врачом-кардиологом. Затем линейное снижение размерности пространства было проведено повторно для данных без выбросов, что ещё сократило количество признаков до 5.

Полученный набор данных был проанализирован с помощью иерархической кластеризации со сцеплениями по критерию Уорда [12]. Этот метод анализа часто применяют в биоинформатике для выявления фенотипов заболе-

вания [1]. Согласно построенной дендрограмме явно выделяются две группы записей данных пациентов.

Поскольку дендрограмма служит разведочным методом анализа, мы дополнительно проверили полученные результаты, используя методы дисперсионного анализа и данные о длительностях патологии, исключённые из первоначальной обработки. Для проверки двусторонней гипотезы о неравенстве средних значений использовали статистические критерии (t-критерий Стьюдента и Манна–Уитни–Уилкоксона), которые анализировали для каждого

² Рисунок в цвете представлен в электронной версии статьи.

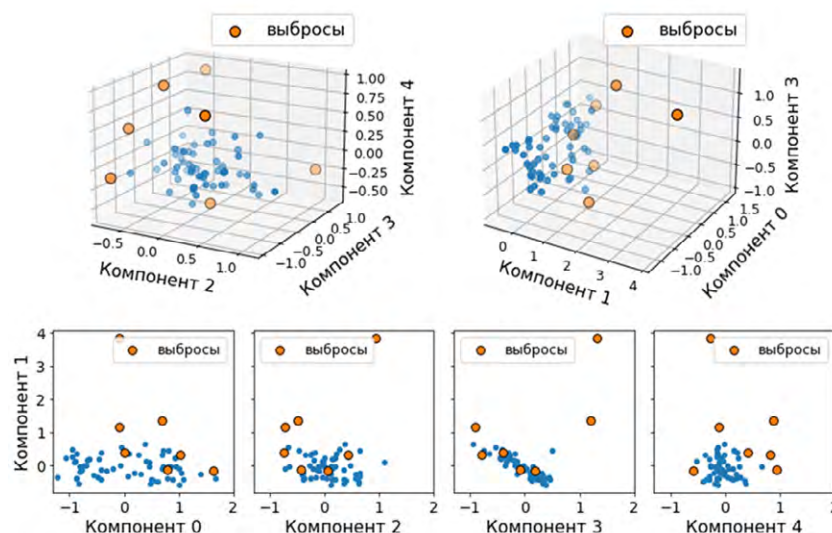


Рис. 2. Пространство характеристик variability сердечного ритма после применения метода главных компонент. Пятимерное пространство главных компонент представлено на рисунке в виде трёхмерных и двухмерных проекций соответственно. Для наглядности распределения графики снизу имеют единую ось Y (компонент 1). Выбросы отмечены оранжевыми³ точками

из 52 признаков ВСР. В качестве информации, которая не использовалась перед применением метода главных компонент, мы использовали общую длительность пароксизмов ФП по всей продолжительности записи.

Результаты. Для каждой из 64 записей были рассчитаны 52 показателя ВСР. Некоторые из них коррелировали между собой. Как можно увидеть из рис. 1, среди всех показателей ВСР выделяются несколько больших групп.

Первая группа сильно коррелированных по Пирсону ($0,61 < r < 0,96$) между собой индексов ВСР — характеристики дисперсии межпиковых интервалов (представители RMSSD, SD1, SDSD, CVI, CVNN). Во вторую обширную группу скоррелированных признаков входят частотные характеристики хронограммы, а также кардиосимпатический индекс и энтропийные индексы (представители CSI, pNN50, LF, HF, SD1/SD2, SampEn; $0,16 < r < 0,97$). Третья группа — индексы фрагментации сердечного ритма (PAS, PSS, PIP, IALS; $0,75 < r < 0,97$). Четвёртая группа — признаки асимметрии сердечного ритма (представители SI, AI, Cd, Ca; $0,6 < r < 0,99$). Пятая группа — средние и медианные значения последовательности межпиковых интервалов (MeanNN, MedianNN; $r=0,97$).

Среди индексов и характеристик сигналов присутствуют признаки, которые слабо коррелируют с чем-либо, например некоторые показатели временного домена, статистически характеризующие распределение межпиковых

интервалов (MCVNN, HTI), а также показатель времени ФП (AFIB Time).

Подсчёт показателей ВСР и двухэтапное применение метода главных компонент преобразуют 52 характеристики ВСР в пять параметров (главных компонент). Мы визуализировали это пятимерное пространство, представив его в виде проекций на рис. 2. Некоторые векторы характеристик ВСР располагались в отдалении от основного распределения данных и считались выбросами.

Для обнаружения выбросов использовали четыре метода, перечисленных выше. Всего 9 (14%) из 64 векторов были отмечены как выбросы по результатам голосования, как минимум, трёх алгоритмов детектирования выбросов. Характеристики ВСР этих пациентов были исключены из основного набора данных.

После исключения выбросов данные прошли через иерархическую кластеризацию, на основе которой была построена дендрограмма (рис. 3). В зависимости от порога отсечения можно выделить от 11 до 2 кластеров. Мы выбрали 2 кластера, так как размер выборки не позволяет обосновать более подробное разделение. Далее приведён анализ выделенных фенотипов.

В обширном наборе литературы по ВСР индексы RMSSD и pNN50 служат основными показателями временного домена, используемыми для оценки вагального тонуса и активности парасимпатической нервной системы [7]. Как показано на рис. 4, показатели RMSSD и pNN50 в пространстве пониженной размерности образуют градиент значений, увеличи-

³ Рисунок в цвете представлен в электронной версии статьи.

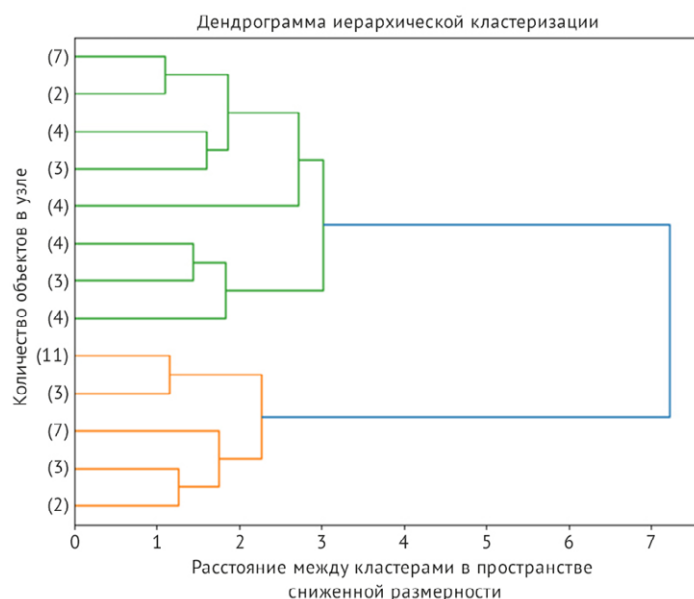


Рис. 3. Дендрограмма, отражающая близость параметров variability сердечного ритма у пациентов. В подписях по оси Y написано количество пациентов в группе, по оси X отложено расстояние между группами пациентов. Хорошо прослеживаются два кластера данных, предположительно связанных с различными фенотипами фибрилляции предсердий, которые выделяются у самого основания дендрограммы

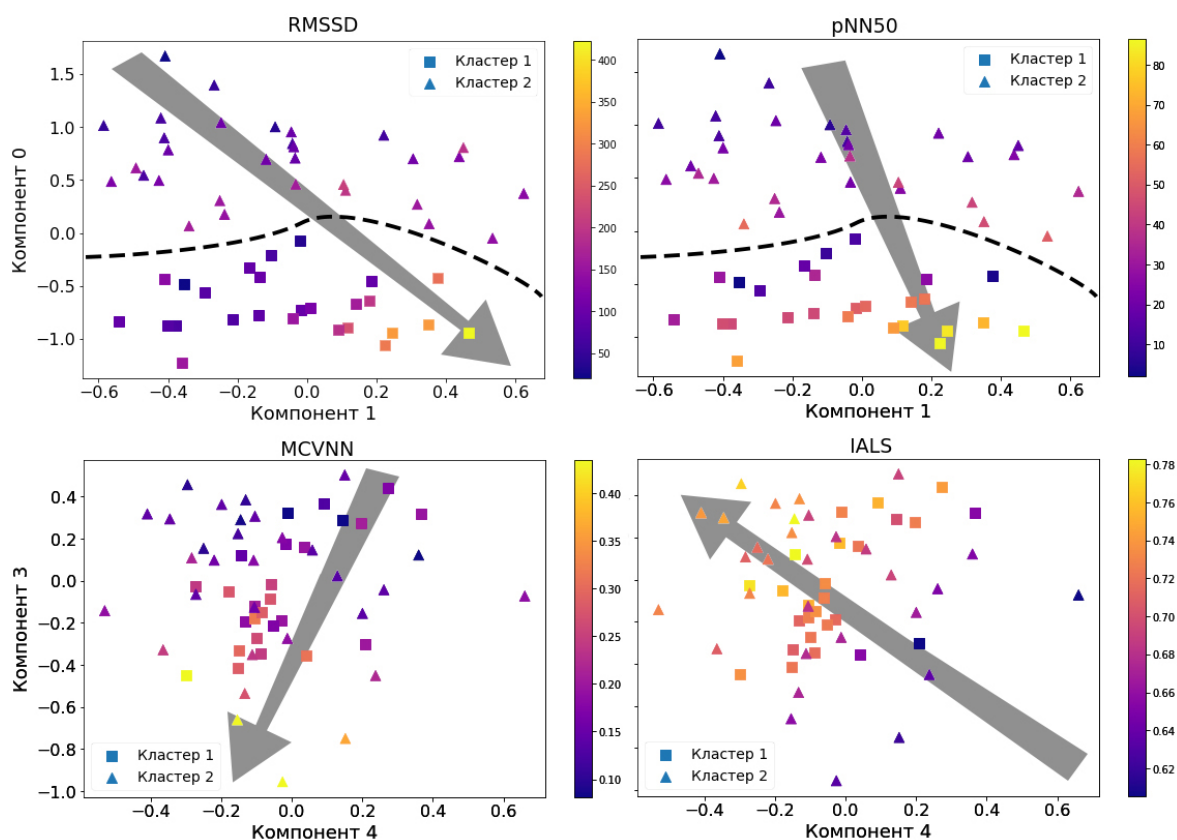


Рис. 4. Визуализация данных после удаления выбросов в двух проекциях. Изображения на верхних панелях построены на основе 0-й и 1-й главных компонент, внизу — на основе 3-й и 4-й компонент. Данные, относящиеся к разным фенотипам, обозначены прямоугольниками и треугольниками соответственно, пунктирная линия на верхней панели показывает явное разделение кластеров в пространстве. Стрелки демонстрируют направления градиентов, по которым наблюдается увеличение признаков. Верхние и нижние графики имеют попарно общие оси Y

вающийся вдоль двух близко ориентированных направлений.

Разделимость двух кластеров была дополнительно подтверждена с помощью проверки неравенства средних значений признаков с использованием t-теста Стьюдента и статистического теста Манна–Уитни–Уилкоксона. Значения p обоих тестов не превышали 0,01 для 31 показателя ВСР, что подтвердило различие фенотипов пароксизмальной формы ФП. Средние значения индексов в кластерах данных и значения p их различий приведены в табл. 1 для части показателей ВСР.

В результате проведённого анализа все записи были классифицированы в структуру 2 крупных фенотипов пароксизмальной формы ФП (см. табл. 1). Первый фенотип указывает на ваготонические тенденции в регуляции сердечного ритма, подтверждённые не только линейными парасимпатическими показателями (pNN50 и RMSSD), но и индексами частотных характеристик ВСР, выводимых из анализа спектральной плотности мощности хронограммы (LnHF; $p < 0,0000001$), а также нелинейными характеристическими показателями геометрии графика Пуанкаре (SD1/SD; $p < 0,0000001$) [7]. Второй фенотип характеризуется большим симпатическим влиянием в регуляции сердечного ритма, что подтверждается более высокими симпатическими индексами CSI и CSI Modified и более низкими показателями парасимпатической активации RMSSD и pNN50 [7].

Следует отметить, что записи, принадлежащие второму фенотипу, характеризовались большей продолжительностью зарегистрированных пароксизмов ФП, которые превышали 4,5 ч (см. показатель AFIB Time в табл. 1).

В нашем анализе часть данных пациентов была исключена. Три из четырёх методов детектирования выбросов в данных выделили записи 7 (11%) пациентов. Четыре из четырёх методов детектирования выбросов выделили 2 пациентов с существенными отличиями параметров ВСР. Как можно увидеть на рис. 2, характеристики ВСР у этих пациентов расположены на существенном расстоянии от общего облака точек.

Для всех 7 пациентов мы провели качественный анализ записей. К сожалению, отсутствие сигналов от 12 стандартных отведений не даёт возможности поставить диагнозы однозначно и обоснованно. Однако мы смогли проанализировать сигналы визуально, учитывая упоминания патологических ритмов в аннотации данных этих пациентов в используемой базе данных. Можно предположить следующие

электрофизиологические феномены: синусовая брадикардия и ФП с длительными паузами, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, укорочение задержки в атриовентрикулярном соединении, блокада левой ножки пучка Гиса, высокая частота дыхания или одышка, эктопическая суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия, дислокация электрода, большие площади под Т-волнами, возможно, вызванные обструкцией выносящего тракта левого желудочка, желудочковая эктопия, ригидный эктопический ритм с замещающим комплексом.

Обсуждение. ВСР начали изучать с момента изобретения электрокардиографии В. Эйнтховеном. За это время было предложено множество индексов ВСР. Некоторые из них направлены на выявление конкретных заболеваний, для других известны диапазоны норм в популяции, для третьих существует статистически значимая разница в значениях индексов в популяции, но не предложено объяснение физиологии процесса, обуславливающего индекс.

При анализе характеристик ВСР у пациентов с пароксизмальной ФП нами выделено пять основных групп признаков: признаки, характеризующие статистические характеристики ВСР по хронограмме, признаки, характеризующие частотные характеристики хронограммы, индексы фрагментации ВСР, признаки асимметрии ВСР и признаки средних характеристик ВСР. Межгрупповая корреляция характеристик ВСР низка для таких групп, а внутrigрупповая — высока (см. рис. 1). При этом любые измеренные характеристики ритма слабо коррелируют с общим временем ФП в суточной записи ЭКГ.

При фенотипировании любого заболевания найденные фенотипы характеризуют большие группы пациентов. Однако существуют сложные клинические случаи и более редкие аритмологические виды патологии, которые не только затрудняют анализ данных, но и сильно воздействуют на все характеристики ВСР.

Согласно нашим результатам, если мы исключаем из рассмотрения все подобные случаи, то всех пациентов с пароксизмальной формой ФП можно охарактеризовать только пятью признаками ВСР (по одному признаку на каждую категорию). Это наблюдение подкрепляется объяснённой дисперсией (0,11) при применении метода главных компонент, который сводит 52 характеристики к 5 (см. рис. 2), а также иерархической кластеризацией столбцов матрицы корреляции (см. рис. 1). При этом нелинейные индексы ВСР (SD1a, Cla, PIP, PAS, IALS) предоставляют новую информацию о записях

Таблица 1. Значения среднего и стандартного отклонения индексов вариабельности сердечного ритма для найденных фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий*

Показатель	Фенотип 1	Фенотип 2	U-критерий Манна–Уитни (значение p)	t-Критерий Стьюдента (p-value)
AFIB time, мин	399,1±378,4	1202,3±293,8	0,00000	0,00000
pNN50	25,3±13,5	71,9±9,3	0,00000	0,00000
pNN20	46,4±17	87,4±5,6	0,00000	0,00000
ApEn	0,9±0,3	2±0,2	0,00000	0,00000
SampEn	0,4±0,2	1,7±0,3	0,00000	0,00000
CVSD	0,1±0,1	0,3±0,1	0,00000	0,00000
VHF	0,00002±0,00002	0,00017±0,00019	0,00000	0,00011
SD1/SD2	0,3±0,1	0,7±0,1	0,00000	0,00000
CSI	3,4±1,4	1,5±0,4	0,00000	0,00000
HF	0,0001±0,00009	0,00068±0,0006	0,00000	0,00000
LnHF	-9,5±0,9	-7,6±0,8	0,00000	0,00000
HF _n	0,3±0,1	0,5±0	0,00000	0,00000
RMSSD	114,6±48,9	219,9±77,6	0,00000	0,00000
SDSD	114,6±48,9	219,9±77,6	0,00000	0,00000
SD1	81±34,6	155,5±54,9	0,00000	0,00000
SD1a	55,9±24,2	109,1±38,6	0,00000	0,00000
SD1d	58,6±24,8	110,8±39,1	0,00000	0,00000
LF	0,00008±0,00007	0,00037±0,00028	0,00000	0,00000
CSI Modified	3103,2±1441,9	1454,3±583,2	0,00000	0,00000
PIP	0,7±0	0,7±0	0,00018	0,00033
PAS	0,3±0,1	0,3±0	0,00023	0,00014
MCVNN	0,2±0,1	0,2±0,1	0,00033	0,00921
LF _n	0,2±0,1	0,3±0,1	0,00037	0,00379
C1d	0,5±0	0,5±0	0,00037	0,00040
C1a	0,5±0	0,5±0	0,00037	0,00040
PSS	0,9±0	0,9±0	0,00059	0,00352
S	64 099,3±38 559,1	123 348,3±81 939,3	0,00078	0,00072
CVI	5,4±0,3	5,7±0,3	0,00078	0,00039
CVNN	0,2±0,1	0,3±0,1	0,00191	0,00218
IALS	0,7±0	0,7±0	0,00382	0,00634
MedianNN	843,8±146,4	723,6±173,8	0,00505	0,00640
HTI	23±6,9	27±6,6	0,01688	0,03099
MeanNN	840,3±136,2	752,3±180,5	0,01976	0,04070
Cd	0,5±0	0,5±0	0,01976	0,01255
Ca	0,5±0	0,5±0	0,01976	0,01255
SI	49,9±0,1	50±0	0,02579	0,02388
AI	50,1±0,1	50±0	0,06917	0,04510

*Примечание: 31 индекс вариабельности сердечного ритма имеет статистически значимые различия ($p < 0,01$). Ниже 31-го номера в одном из статистических тестов значимость выше требуемого уровня.

пациентов и не скоррелированы с линейными парасимпатическими индексами RMSSD или pNN50. Их значимость при анализе ФП требует дальнейшего изучения.

Иерархическую кластеризацию и дендрограммы также использовали для выделения фенотипов заболевания в работе [1]. Рис. 3 представляет иерархическую кластеризацию характеристик ВСР. Представленная дендрограмма очень близко повторяет часть дендрограммы из работы [1], которая соответствует фенотипу с низкой коморбидностью. Сравнение списка заболеваний пациентов из оригинальной работы про используемый набор данных LTFADB [11] и пациентов с фенотипом низкой коморбидности из работы [1] подкрепляет обнаруженное сходство. Таким образом, проведённое нами фенотипирование на основании характеристик ВСР соотносится с фенотипированием на основе клинических признаков.

Однако, помимо изученных в нашей работе пациентов, существуют пациенты с коморбидными атеросклеротическими заболеваниями (англ. *atherosclerotic-comorbid cluster*), имплантированными водителями ритма (англ. *tachybrady/device implantation cluster*), расстройствами поведения (англ. *behavioral disorder cluster*). Особенности ритма у таких пациентов остались за границами нашего анализа, так как они не представлены в базе LTFADB. Фенотипы ФП, предложенные в работах [2–6], не удалось сопоставить с нашими результатами напрямую.

Выделенные фенотипы ФП можно объяснить с позиции парасимпатических и симпатических индексов ВСР. Известно, что у пациентов без органической патологии сердца, как правило, присутствует парасимпатический паттерн начала ФП (ночная, постпрандиальная аритмия), в то время как при наличии структурного поражения сердца чаще встречается симпатический паттерн. Однако ряд экспериментальных исследований по изучению развития ФП на моделях сердечной недостаточности продемонстрировал ведущую роль комбинированной симпато-вагусной активации в инициации пароксизма аритмии по сравнению с изолированными симпатическими или парасимпатическими влияниями [14].

Показано, что адренергическая стимуляция способна приводить к фокусной эктопической активности посредством усиления автоматизма, а также реализации ранних и задержанных постдеполяризаций, тогда как вагусные влияния играют ведущую роль в укорочении потенциала действия предсердной ткани. В ряде

случаев холинергическая стимуляция чаще становится ведущим фактором спонтанного возникновения аритмии, в то время как адренергическая стимуляция может выступать лишь электрофизиологическим модулятором, поддерживающим развитие холинергически-опосредованной ФП [15].

В данном исследовании в группе записей, описывающих преобладание ваготонических влияний (кластер 2) на регуляцию сердечного ритма, показано увеличение не только индексов частоты сердечных сокращений, но и общей продолжительности зарегистрированных пароксизмов ФП. С учётом достаточно чёткой фенотипизации пароксизмальной формы ФП по данным анализа показателей ВСР и показанной прогностической способности метода для предсказания длительности ФП, представляется перспективным проведение исследования, направленного на поиск взаимосвязей между электрофизиологическими и клиническими характеристиками пациентов, что в дальнейшем позволит более точно определить особенности подгруппы пациентов с вагус-зависимыми нарушениями сердечного ритма.

В нашей работе показано, что пять параметров ВСР из пяти основных групп параметров ВСР полностью характеризуют распространённые формы ФП, вызванной «неорганическими» причинами. Среди пациентов с ФП можно выделить и статистически подтвердить существование двух больших электрофизиологических фенотипов заболевания. Мы полагаем, что найденные кластеры также могут быть взаимосвязаны с симпатическими и парасимпатическими формами ФП. Помимо распространённых линейных парасимпатических индексов RMSSD и pNN50, перспективными метриками для анализа ВСР могут стать показатели асимметрии сердечного ритма SD1a, C1a, а также индексы фрагментации сердечного ритма PIP, PAS и IALS.

ВЫВОДЫ

1. Применение разведочного анализа данных суточного мониторинга электрокардиограммы позволило выявить два электрофизиологических фенотипа пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: первый — ваготонический профиль с достоверным увеличением линейных парасимпатических индексов, длительностью пароксизма фибрилляции предсердий более 4,5 ч; второй профиль — с увеличенными значениями симпатических индексов, низкими значениями парасимпатических индексов и длиной пароксизмов до 4,5 ч.

2. Полученные данные свидетельствуют о потенциале нелинейного анализа в исследовании вариабельности ритма и демонстрируют целесообразность дальнейшей инкорпорации нелинейных индексов для решения задачи фенотипирования нарушений сердечного ритма.

Участие авторов. Н.С.М. и К.С.У. проводили тематические исследования; Я.Г.Б. отвечал за клинический и электрофизиологический анализ результатов работы; М.В.А. и О.Э.С. — руководители работы.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания УГМУ №730000Ф.99.1.БВ10АА00006 «Разработка комплексного подхода к персонализированной диагностике, терапии и профилактике наджелудочковых нарушений сердечного ритма вегетативного генеза».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Inohara T., Shrader P., Pieper K., Blanco R.G., Thomas L., Singer D.E., Freeman J.V., Allen L.A., Fonarow G.C., Gersh B., Ezekowitz M.D. Association of atrial fibrillation clinical phenotypes with treatment patterns and outcomes: a multicenter registry study. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (1): 54–63. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4665.
- Goyal P., Almarzooq Z.I., Cheung J., Kamel H., Krishnan U., Feldman D.N., Horn E.M., Kim L.K. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights on a unique clinical phenotype from a nationally-representative United States cohort. *Intern. J. Cardiol.* 2018; 266: 112–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.007.
- Husser D., Büttner P., Ueberham L., Dinov B., Sommer P., Arya A., Hindricks G., Bollmann A. Association of atrial fibrillation susceptibility genes, atrial fibrillation phenotypes and response to catheter ablation: a gene-based analysis of GWAS data. *J. Translational Med.* 2017; 15: 71. DOI: 10.1186/s12967-017-1170-3.
- Banerjee A., Allan V., Denaxas S., Shah A., Kotecha D., Lambiase P.D., Joseph J., Lund L.H., Hemingway H. Subtypes of atrial fibrillation with concomitant valvular heart disease derived from electronic health records: phenotypes, population prevalence, trends and prognosis. *EP Europace.* 2019; 21 (12): 1776–1784. DOI: 10.1093/europace/euz220.
- Dimmer C., Szili-Torok T., Tavernier R., Verstraten T., Jordaens L.J. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2003; 5 (1): 1–9. DOI: 10.1053/eupc.2002.0273.
- Kusayama T., Wan J., Doytchinova A., Wong J., Kabir R.A., Mitscher G., Straka S., Shen C., Everett IV T.H., Chen P.S. Skin sympathetic nerve activity and the temporal clustering of cardiac arrhythmias. *JCI Insight.* 2019; 4 (4): e125853. DOI: 10.1172/jci.insight.125853.
- Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health.* 2017; 5: 258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Piskorski J., Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Med. Biol. Engineering & Computing.* 2011; 49 (11): 1289–1297. DOI: 10.1007/s11517-011-0834-z.
- Yan C., Li P., Ji L., Yao L., Karmakar C., Liu C. Area asymmetry of heart rate variability signal. *Biomed. Engineering Online.* 2017; 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12938-017-0402-3.
- Costa M.D., Davis R.B., Goldberger A.L. Heart rate fragmentation: a new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics. *Front. Physiol.* 2017; 8: 255. DOI: 10.3389/fphys.2017.00255.
- Petrutiu S., Sahakian A.V., Swiryn S. Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *Europace.* 2007; 9 (7): 466–470. DOI: 10.1093/europace/eum096.
- Gan G., Ma C., Wu J. *Data clustering: theory, algorithms, and applications.* Philadelphia: SIAM. 2020. 406 p. DOI: 10.1137/1.9781611976335.bm.
- Majeed F., Asim M., Ali Abbas S., Jaleel A., Majid A., Awais Hassan M., Ahmad F., Shafiq M. Detection of atrial fibrillation and normal sinus rhythm using multiple machine learning classifiers. *J. Med. Imag. Health Inform.* 2021; 11 (5): 1453–1462. DOI: 10.1166/jmihi.2021.3447.
- Piccirillo G., Ogawa M., Song J., Chong V.J., Joung B., Han S., Magri D., Chen L.S., Lin S.F., Chen P.S. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (4): 546–552. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.01.006.
- Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., Lin S.F., Natel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circulation Res.* 2014; 114 (9): 1500–1515. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.