

УДК 612.13, 577.35

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ОТ НОВОРОЖДЕННЫХ ДО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

© 2024 г. А. А. Гриневич, Н. К. Чемерис

Представлено академиком РАН В.Н. Шабалиным

Поступило 15.07.2024 г.

После доработки 15.08.2024 г.

Принято к публикации 17.08.2024 г.

Цель исследования состояла в выявлении закономерностей возрастной динамики частотно-зависимой регуляции вариабельности сердечного ритма (ВСР) на основе анализа Холтеровских регистраций ЭКГ здоровых испытуемых 4 возрастных групп: новорожденные, годовалые младенцы, подростки и взрослые. Показан широкий спектральный состав ВСР, который формируется 9 модами Гильберта-Хуанга в диапазоне частот от 0.0001 до 2 Гц. Показано снижение центральных частот всех мод в постнатальный период с выходом на плато в подростковом возрасте. Продemonстрировано быстрое развитие системной гуморальной регуляции ВСР, характеризующееся консолидированным увеличением амплитуд соответствующих мод с выходом на плато в подростковом возрасте. Показан куполообразный характер возрастных изменений амплитуды мод, связанных с вегетативным контролем, с максимумом в подростковом возрасте. Полученные результаты количественно демонстрируют возрастные консолидированные изменения параметров ВСР от новорожденных до зрелого возраста.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, возрастная динамика, метод Гильберта–Хуанга, вейвлет-анализ

**DOI:** 10.31857/S2686738924060107

Динамические механизмы формирования гомеостаза организма человека изучены недостаточно полно, для широкого использования этой концепции в практической медицине. Значительный вклад в ее развитие был внесен академиком П.К. Анохиным, который сформулировал положение о том, что живой организм формируется на основе самоорганизующихся и саморегулирующихся многокомпонентных функциональных систем, совместная работа которых направлена для достижения полезных для организма приспособительных механизмов [1]. В дальнейшем она была развита в работах академика К.В. Судакова на основе принципов саморегуляции функциональных систем организма, а также построения целого организма на основе мульти-параметрического взаимодействия всех его функциональных систем [2, 3].

Дальнейшее ее развитие предложено профессором Р.С. Ivanov который постулирует, что человеческий организм представляет собой интегрированную сеть, в которой сложные физиологические системы постоянно взаимодействуют друг с другом для оптимизации и координации своих функций. Взаимодействия между органами происходят на многих уровнях и в разных пространственно-временных масштабах, создавая различные физиологические состояния. Топология сети физиологических взаимодействий, а также связность всех систем организма приводят к глобально интегрированному поведению, которое формируется отдельными состояниями и функциями [4, 5].

Считается, что множество взаимодействующих элементарных процессов, одновременно участвующих в формировании разномасштабных динамических состояний тканей, органов и целого организма, может приводить к поличастотным колебаниям изучаемых параметров конкретного процесса [6]. Основными характеристиками колебательного процесса (сигнала) являются амплитуда и частота. Амплитуда сигнала определяет его энергию. Энергия позволяет оценить возможную работу, которую способен совершить анализируемый сигнал. Кроме

*Институт биофизики клетки Российской академии наук обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Федеральный исследовательский центр “Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук””, Пущино, Россия  
e-mail: grin\_aa@mail.ru, nikolai.chemeris@mail.ru*

того, амплитуда и частота сигнала, как по отдельности, так и в комплексе, содержат информацию о процессах его породивших. Представления о роли информационных сигналов в функционировании биологических систем начали развиваться еще в России и в настоящее время входят в широкую международную практику [3]. Основная идея состоит в том, что эффективность действия информационных сигналов в первую очередь зависит от их “важности и своевременности” для биологической системы, а их энергия может минимально превышать пороги срабатывания отдельных ее составляющих в составе целостной живой системы.

Так, применительно к процессу variability сердечного ритма (ВСР) его поличастотный характер обусловлен влиянием эндо- и экзогенных процессов с периодичностью от секунд, определяемых взаимодействием с другими системами, а также физическими и психоэмоциональными нагрузками, до нескольких десятков лет, определяемых возрастными изменениями. Считается, что основной вклад в энергию колебаний ВСР вносят колебания высокочастотной (0.15–0.4 Гц) и низкочастотной (0.04–0.15 Гц) части спектра, которые в основном формируются парасимпатической и симпатической системой, что послужило причиной сниженного внимания к анализу колебаний ВСР в очень низкочастотном (0.003–0.04 Гц) и ультранизкочастотном (0.0001–0.003 Гц) интервалах [7]. Ранее было показано резкое частотно зависимое снижение при уменьшении частоты вклада энергии спектральных компонент ВСР, полученных с помощью преобразования Гильберта-Хуанга (Г-Х), в общую энергию спектра [8].

Методы анализа динамики ВСР проработаны и хорошо известны. На сегодняшний момент хорошо изучена роль симпато-вагального баланса в регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) или в формировании ВСР на коротких сигналах длительностью от 5 до 10 минут. На более длительных интервалах регистрации кардиоритма от десятков минут до суток и более механизмы формирования ВСР изучены менее детально, так как в основном были сосредоточены на исследовании динамики высокочастотных колебаний ВСР, которая формируется вагусной нервной регуляцией. В последние годы на основе запатентованного изобретения на “Способ количественной оценки суточной variability сердечного ритма” предложен и обоснован новый подход к оценке ВСР на длительных промежутках времени [9, 10]. При этом на большой статистической выборке выявлена связь изменений интегральных параметров суточной ВСР с изменениями функционального и гемодинамического состояния кровеносной системы больных легочной гипертензией, что может быть использовано для оценки динамики функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) пациента на фоне

проводимого лечения. Однако амплитудно-частотные спектры медленных, сверхмедленных и ультрамедленных колебаний ВСР изучены недостаточно полно, что во многом связано с некорректностью применения гармонических методов анализа к нестационарным и нелинейным временным рядам ВСР. Эти недостатки не присущи методу спектрального анализа на основе преобразования Г-Х, которое позволяет разложить ряд ВСР на эмпирические моды с последующим представлением спектральных характеристик полученных мод на основе вейвлет преобразования (ГХВ) [8,11]. Ранее нами было показано, что в результате ГХВ-анализа короткие 7-минутные ряды ВСР могут быть разложены на четыре эмпирические моды [8]. Эти результаты позволили предположить, что разработанные алгоритмы могут быть использованы для анализа длительных рядов ВСР, что позволит выявить новые закономерности участия системной регуляции, определяемой широким диапазоном частот, в процессах нормальных функциональных возрастных изменений от рождения до зрелого возраста.

Целью исследования было выявление возрастной динамики частотно-зависимой регуляции ВСР в широком диапазоне частот на длительных Холтеровских регистрациях электрокардиограммы (ЭКГ) здоровых испытуемых четырех возрастных групп: новорожденные, годовалые младенцы, подростки и взрослые, в условиях их повседневной жизнедеятельности.

В работе были использованы записи суточного Холтеровского мониторинга ЭКГ, взятые из международной базы данных (RR interval time series from healthy subjects, version 1.0.0) [12, 13]. В исследование были включены участники без клинических симптомов заболевания, которые не принимали лекарств и чьи ЭКГ соответствовали возрастным нормам. Холтеровское мониторирование регистрировалось в течение 24 ч цифровыми трехканальными регистраторами DMS300 7 и DMS300 3A. Регистраторы DMS имели частоту дискретизации 1024 Гц на канал. Сигналы анализировались с помощью программного обеспечения Galix и программного обеспечения CardioScan 10.0, 11.0 для регистраторов DMS. Сердечные RR интервалы в записях были автоматически обнаружены и классифицированы программным обеспечением Holter, а затем проверены и скорректированы двумя специалистами кардиологами. Все записи были проанализированы такт за тактом, чтобы идентифицировать и скорректировать как можно больше R-пиков. Временные ряды ВСР с артефактами более 8% не были включены в исследование, как и те, у которых артефакты длились более 20 секунд. Было проанализировано 43 временных ряда ВСР здоровых испытуемых четырех возрастных групп – новорожденные (1–2 месяца,  $n = 10$ , g1), годовалые младенцы (1–2 года,  $n = 10$ , g2),

подростки (11–17 лет,  $n = 14$ , g3) и взрослые (24–55 лет,  $n = 9$ , g4). Длительность индивидуальных записей варьировалась от 9 до 24 часов.

Спектральный анализ временных рядов ВСР проводили с использованием ранее разработанного ГХВ-анализа, позволяющего получить спектральные кривые эмпирических мод ВСР [8]. Сравнительный анализ спектральных кривых мод проводился на основе оценки их максимальных амплитуд колебаний и соответствующих им частот. Для этого для каждой моды каждого испытуемого в группе находился максимум спектральной кривой и соответствующая ему частота.

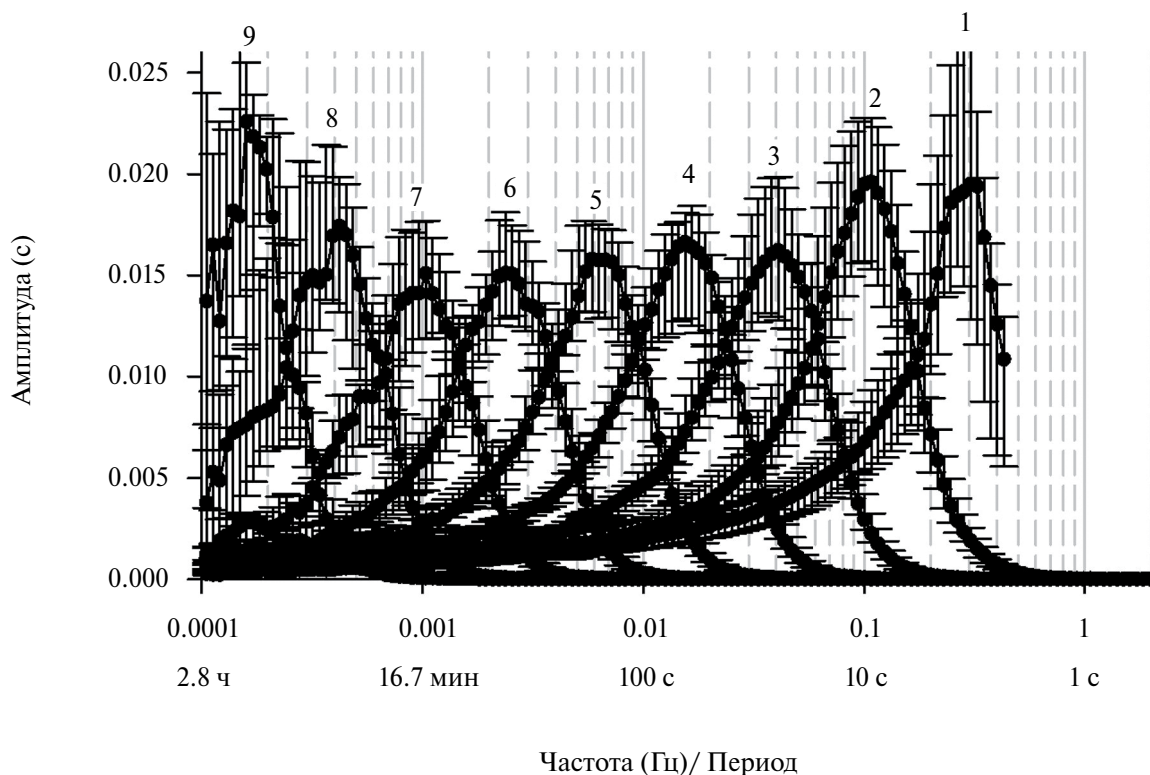
Для статистического анализа использовали непараметрические методы в силу малого размера выборок (от 9 до 14) и не выполнение теста Шапиро–Уилка для анализируемых параметров. Таким образом, полученные максимальные амплитуды и соответствующие им частоты для заданной моды сравнивались попарно между всеми возрастными группами с помощью непараметрического метода Манна–Уитни.

Предварительная обработка и анализ сигналов, а также статистическая обработка результатов были проведены в среде Matlab R2016a (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ГХВ-анализ показал, что все сигналы ВСР можно разложить на девять эмпирических мод. Их амплитудно-частотные спектральные кривые в полулогарифмических координатах имели колоколообразную форму и перекрывались между собой на оси частот (рис. 1). Такая форма спектральных кривых мод наблюдалась для всех исследованных возрастных групп. Длинные Холтеровские записи кардиоинтервалов позволили оценить спектры мод в очень широких частотных интервалах от  $1.1 \times 10^{-4}$  – 2.0 Гц для новорожденных до  $1.1 \times 10^{-4}$  – 0.4 Гц для взрослых.

Результат оценки возрастных изменений максимумов спектральных кривых мод и соответствующих им частот представлены на рис. 2. Сравнение мод одинаковых номеров показало, что максимальные амплитуды первых четырех мод у новорожденных (g1) самые низкие, по сравнению с другими группами, однако достоверные отличия наблюдались для мод 1, 2 и 4. Частоты максимумов всех мод у новорожденных были достоверно (кроме 9-й моды) сдвинуты в более высокочастотную область по сравнению с другими группами. Сдвиг частот может быть обусловлен как высокой ЧСС, так и постнатальным периодом развития системной регуляции и, в частности, вегетативной



**Рис. 1.** Спектральные кривые эмпирических мод ВСР подростков (11–17 лет, g3). Данные представлены как медиана и 25 и 75 перцентили. Числа на графиках – номера мод.

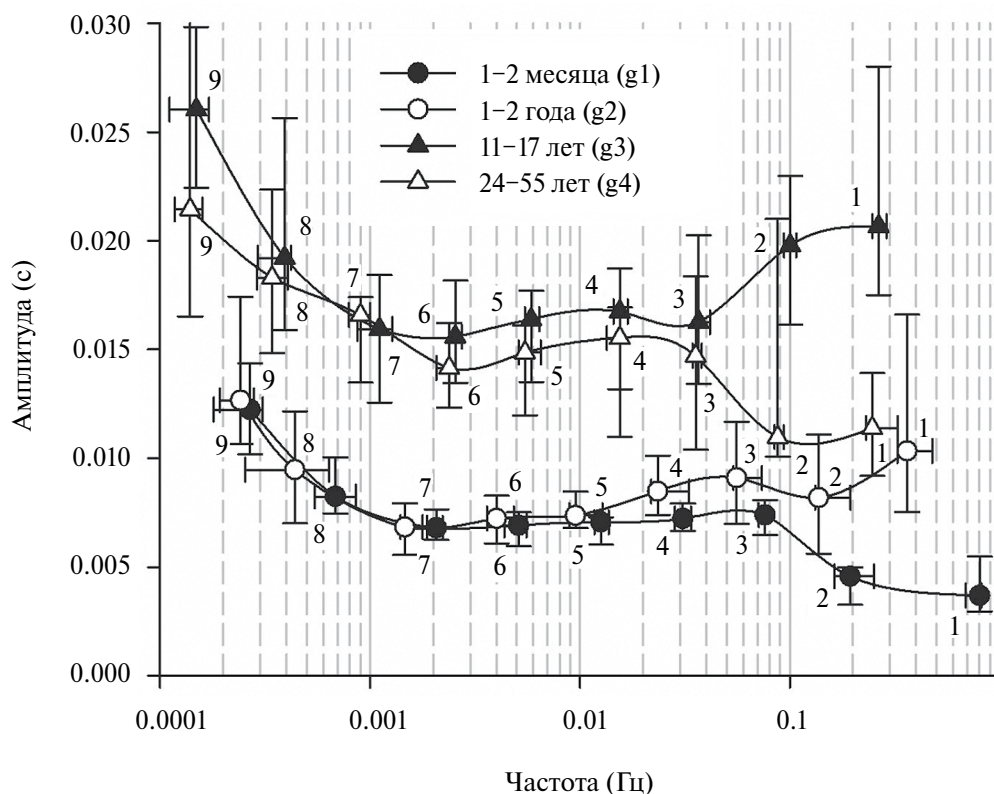
нервной системы, которая активно развивается до 2 лет [14]. Системная же регуляция продолжает развиваться вплоть до позднего подросткового возраста [15]. Максимальные амплитуды самых низкочастотных мод 8 и 9 в 1.5–2 раза превышают соответствующие значения более высокочастотных мод 3–7, причем для 9-й моды это достоверные различия в группах. Эти наблюдения позволяют разбить полученные моды для всех исследуемых возрастных групп на три группы мод и соотнести их с известными представлениями о механизмах регуляции ВСР [7, 16]: 1-я группа – это моды 1 и 2, соответствующие вегетативному контролю ВСР, 2-я группа – это моды 3–7, соответствующие нейрогуморальному контролю ВСР (терморегуляция, периферический вазомоторный тонус, ренин-ангиотензиновая система), 3-я группа – это моды 8, 9, которые могут отражать как гуморальный контроль ВСР, так и колебательные режимы более сложно организованных системных процессов поддержания жизнедеятельности организма. Следует отметить, что полученные данные указывают на несоответствие мод из первой группы (1–2) современным представлениям о частотных характеристиках вегетативной регуляции ВСР новорожденных: симпатическая регуляция (0.04–0.15 Гц) и парасимпатическая

регуляция или дыхательный ритм (0.15–2 Гц) [16]. Это говорит о необходимости уточнения границ соответствующих частотных интервалов.

С увеличением возраста наблюдается сдвиг частот максимумов спектральных кривых мод в более низкочастотную область с выходом на плато для подростков и зрелого возраста. Достоверные различия для новорожденных и годовалых младенцев в сравнении между собой и с другими группами наблюдаются практически для всех мод. Напротив, достоверных различий в частотном сдвиге между подростками и зрелым возрастом практически нет. Аналогичные наблюдения демонстрируются и другими методами анализа ВСР у детей [15].

Изменение максимальной амплитуды внутримодовых колебаний с возрастом имеет более сложный характер. В первые два года значительно увеличиваются моды первой группы, а моды 2 и 3 группы либо не изменяются, либо их изменение не значительно. Считается, что в этот период происходит активное постнатальное развитие вегетативной регуляции [16].

Дальнейшие возрастные изменения носят более глобальный системный характер. На это указывают двукратное увеличение максимальных амплитуд всех мод у подростков (g3) по сравнению с годовалыми



**Рис. 2.** Максимумы и соответствующие им частоты для спектральных кривых эмпирических мод ВСР для разных возрастных групп. Данные представлены как медиана и 25 и 75 перцентили. Числа на графике – номера мод.

младенцами (g2). При этом преобладающий характер по скорости развития сохраняется у вегетативной системы (1-я группа мод), где на первое место выходит парасимпатическая регуляция, о чем свидетельствуют и другие исследования [15]. Важно отметить, что в этот период осуществляется развитие, настройка и активное участие гуморальных процессов в регуляции ВСР, определяющих ультранизкочастотные и очень низкочастотные колебания, принадлежащих 3-й и 2-й группам. Интересно, что увеличение амплитуд этих колебаний, как и амплитуд 1-й группы, происходит в одно и то же количество раз, что указывает на определенную самосогласованность развития и настройки системной регуляции отдельных тканей, органов и систем органов, определяющей оптимальное функционирование целого организма в условиях меняющейся внешней среды.

И наконец, на этапе перехода от подросткового возраста (g3) к зрелому (g4) наблюдается отсутствие достоверных изменений амплитуд мод 2-й и 3-й группы, но двукратное снижение амплитуды колебаний в модах 1-й группы. Это говорит о том, что окончательно настроенная системная гуморальная регуляция проявляет высокую стабильность при переходе к зрелому возрасту, в то время как вегетативный контроль более лабильный и продолжает значительно меняться с возрастом, снижая свою активность. На небольшое снижение активности вегетативного контроля при переходе от позднего детства 15–16 лет к юношеству 20 лет указывают и другие исследователи [15]. Еще один момент, который следует отметить, это то, что с возрастом сохраняется форма, описываемая относительным положением максимумов спектральных компонент мод 2-й и 3-й группы, что может быть результатом наличия связей между процессами, регулируемыми ВСР.

Таким образом, с помощью метода ГХВ был проведен спектральный анализ ВСР испытуемых 4 возрастных групп в условиях их повседневной жизнедеятельности в широком диапазоне частот на длительных Холтеровских регистрациях ЭКГ, который позволил оценить амплитудно-частотные характеристики системной регуляции ВСР и их возрастные изменения. В отличие от традиционных методов Фурье- и вейвлет-анализа, показан более детальный спектральный состав ВСР в общепринятых частотных интервалах: ультранизкочастотный, очень низкочастотный, низкочастотный и высокочастотный. Было выявлено девять эмпирических мод. Показано достоверное снижение частот максимумов спектральных кривых всех мод в постнатальный период с выходом на плато в подростковом возрасте. Выявлено несоответствие границ низкочастотного и высокочастотного интервалов расположению максимумов первых двух мод у новорожденных, что говорит о необходимости уточнения значений границ этих интервалов для этого возраста. Продемонстрировано быстрое развитие системной гуморальной

регуляции ВСР, связанное с консолидированным увеличением амплитуд мод 2-й и 3-й группы с выходом на плато в подростковом возрасте. Консолидированные изменения указывают на наличие сильной взаимосвязанности регуляторных процессов. Показан более сложный куполообразный характер изменения мод 1-й группы (вегетативный контроль) с максимумом в подростковом возрасте.

Новые результаты, полученные на основе спектрального метода Гильберта–Хуанга с последующей их визуализацией с использованием вейвлет преобразования могут стать основой базовой технологии широкополосного анализа вариабельности сердечного ритма для ряда прикладных программ, предназначенных для интегральной оценки функционального состояния регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при различных патологиях. Базовая технология может быть инкорпорирована в уже существующие программные средства контроля ритма сердца на временных масштабах от нескольких минут до нескольких суток, что может существенно расширить их диагностические возможности в оценке как функционального состояния регуляторных систем сердечно-сосудистой системы, так и всего организма в целом. Это открывает новые возможности как в области фундаментальных исследований в кардиофизиологии, так и в практической кардиологии.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят академика В.Н. Шабалина за конструктивное обсуждение вариантов рукописи.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Финансирование работы проводилось в рамках выполнения работ по госзаданиям ИБК РАН.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

По данным используемой базы данных RR interval time series from healthy subjects (version 1.0.0) [12] все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней, и все участники дали письменное информированное согласие.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. В кн.: Принципы системной организации функций. М. Наука; 1973. С. 5-61.
2. Судаков К.В. Общие закономерности динамической организации функциональных систем // Человек и его здоровье. 2005. №2. С. 4-13.
3. Судаков К.В. Информация в деятельности функциональных систем организма // Вестник ЧелГУ. 2009. №11. С. 35-46.
4. Ivanov P.C., Liu K.K.L., Bartsch R.P. Focus on the emerging new fields of Network Physiology and Network Medicine // New J Phys. 2016. Vol. 18. P. 100201.
5. Ivanov P.C. The New Field of Network Physiology: Building the Human Physiome // Front Netw Physiol. 2021. Vol. 1. P. 711778.
6. Stefanovska A., McClintock P.V.E, editors. Physics of Biological Oscillators. Cham: Springer; 2021.
7. Task Force of the European Society of Cardiology, and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354–381.
8. Гриневич А.А., Чемерис Н.К. Спектральный анализ variability сердечного ритма на основе метода Гильберта-Хуанга // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2023. Т. 511. С. 395–398.
9. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа variability синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограмме двойных изломов // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 14. С. 22-27.
10. Курбонбекова А.В. Соболев Е.Ш. Кожемякина Т.М. и др. Анализ динамики суточной variability синусового ритма по данным Холтеровского мониторинга для оценки эффективности лечения больных легочной гипертензией // Медицинский алфавит. 2022. № 20. С. 29-35.
11. Huang N.E., Zheng S., Steven R.L., et al. The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis // Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 1998. Vol. 454. P. 903–95.
12. Irurzun I.M., Garavaglia L., Defeo M.M., et al. RR interval time series from healthy subjects (version 1.0.0) // PhysioNet. 2021.
13. Goldberger A., Amaral L., Glass L., et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals // Circulation [Online]. 2000. Vol. 101, № 23. P. e215–e220.
14. Chiera M., Cerritelli F., Casini A., et al. Heart Rate Variability in the Perinatal Period: A Critical and Conceptual Review // Front Neurosci. 2020. Vol. 14. P. 561186.
15. Hartevelde L.M., Nederend I. Harkel A.D.J., et al. Maturation of the Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children and Adolescents // J Am Heart Assoc. 2021. Vol. 10. P. e017405.
16. Patural H., Franco P., Pichot V., et al. Heart Rate Variability Analysis to Evaluate Autonomic Nervous System Maturation in Neonates: An Expert Opinion // Front Pediatr. 2022. Vol. 10. P. 860145.

## AGE-RELATED CHANGES IN HEART RATE VARIABILITY FROM THE NEONATAL PERIOD TO ADULTHOOD

A. A. Grinevich, N. K. Chemeris

*Institute of Cell Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation**E-mail: grin\_aa@mail.ru, nikolai.chemeris@mail.ru*

Presented by Academician of the RAS V.N. Shabalin

The aim of the study was to reveal the regularities of the age-related dynamics of the frequency-dependent regulation of heart rate variability (HRV) based on the analysis of Holter ECG recordings from healthy subjects of 4 age groups: neonates, one-year-old infants, adolescents and adults. A wide spectral composition of HRV is shown, consisting of 9 Gilbert-Huang modes in the frequency range from 0.0001 to 2 Hz. A decrease in the central frequencies of all modes is shown in the postnatal period with a plateau in adolescence. A rapid progression of systemic humoral regulation of HRV, characterized by a consolidated increase in the amplitudes of the corresponding modes with a plateau in adolescence, is demonstrated. The dome-shaped character of age-related changes in amplitude of modes associated with autonomic control with a maximum in adolescence is shown. The results obtained quantitatively demonstrate age-related consolidated changes in HRV parameters from neonates to adulthood.

**Keywords:** cardiovascular system, heart rate variability, age-related dynamics, Hilbert-Huang method, wavelet analysis