

УДК 616-092

Особенности вариабельности ритма сердца в покое у детей 7–11 лет, переживших опухоль головного мозга, по сравнению с неврологически здоровыми детьми того же возраста

Ковалева А.В.¹, Лихоманова Е.Н.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

142321, Московская область, Чеховский район, д. Гришенки, вл. 1

Высокая выживаемость детей после лечения по поводу опухоли головного мозга (ОГМ) требует разработки новых подходов к их реабилитации и адаптации. Вариабельность ритма сердца (ВРС) является информативным индикатором нарушения как вегетативной, так и центральной регуляции работы сердца и в целом всего организма.

Цель исследования заключалась в сравнении частотных (спектральных), временных и нелинейных показателей ВРС, у здоровых детей младшего школьного возраста и детей, находящихся в ремиссии после нейроонкологического заболевания.

Материалы и методы. У двух групп детей 7–11 лет (ОГМ, $n = 35$, и неврологически здоровые школьники, $n = 34$) регистрировали фотоплетизмограмму (ФПГ) (3 мин сидя). После выделения кардиоинтервалов из кривой ФПГ проводили частотный, временной и нелинейный анализ ВРС (Kubios HRV Standard 3.5.0). Затем сравнивали группы детей по полученным показателям статистическими критериями.

Результаты. Сравнение двух групп детей по тесту Манна-Уитни выявило статистически значимые различия по следующим показателям ВРС: длительность RR-интервалов, ЧСС, SDNN, RMSSD, pNN_{50} , размеры облака Пуанкаре (SD1, SD2) и АрЕп. При этом все показатели, отражающие ВРС, у детей с ОГМ были ниже, а ЧСС и значение аппроксимированной энтропии (АрЕп) – выше. Показатели частотного (спектрального) анализа у детей двух групп значимо не различались.

Заключение. При анализе вариабельности ритма сердца необходимо учитывать показатели, полученные разными методами. Дети, перенесшие лечение по поводу опухоли головного мозга, отличаются сниженной ВРС по ряду показателей временного и нелинейного анализа, но не различаются по спектральным характеристикам ритма сердца.

Ключевые слова: дети; опухоль головного мозга; вариабельность ритма сердца; фотоплетизмограмма.

Для цитирования: Ковалева А.В., Лихоманова Е.Н. Особенности вариабельности ритма сердца в покое у детей 7–11 лет, переживших опухоль головного мозга, по сравнению с неврологически здоровыми детьми того же возраста. Патогенез. 2023; 21(3): 54-57.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.54-57

Для корреспонденции: Ковалева Анастасия Владимировна, e-mail: a.kovaleva@nphys.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Карелину Александру Федоровичу, кандидату медицинских наук, директору лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», за всестороннюю поддержку данного исследования.

Поступила: 01.06.2023

Heart rate variability at rest in children aged 7-11 years who survived a brain tumor, compared with age matched neurologically healthy children

Kovaleva A.V.¹, Likhomanova E.N.^{1,2}

¹ P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Medical and Rehabilitation Research Center "Russian Field" of the Dmitry Rogachev National Research Center, Grishenki 1 of Chekhov district, Moscow region 142321, Russian Federation

The high survival rate of children after treatment for a brain tumor (BT) requires the development of new approaches to their rehabilitation and adaptation. Heart rate variability (HRV) is a sensitive indicator of a violation of autonomic and central regulation.

The aim of the study was to compare the frequency domain, time domain and nonlinear indicators of HRV in healthy children of primary school age and children in remission after neuro-oncological disease.

Materials and methods. In two groups of children aged 7–11 years (BT, $n = 35$, and neurologically healthy schoolchildren, $n = 34$), a photoplethysmogram (PPG) was recorded (3 min in a sitting position). After extraction of RR intervals from PPG,

frequency domain (spectral), time domain and nonlinear HRV analysis (Kubios HRV Standard 3.5.0) were performed. Then two groups of children were compared according to the obtained indicators by statistical criteria.

Results. Comparison of two groups of children according to the Mann-Whitney test revealed statistically significant differences in the following HRV indicators: duration of RR intervals, heart rate, SDNN, RMSSD, pNN50, Poincare plot sizes (SD1, SD2) and ApEn. All indicators reflecting variability in children with BT are lower, heart rate is higher and approximated entropy (ApEn) is higher as well. The indicators of frequency analysis do not differ significantly in children of the two groups.

Conclusion. When analyzing HRV, it is necessary to take into account the indicators obtained by different methods. Children who have undergone treatment for a brain tumor are characterized by reduced HRV according to a number of indicators of time domain and nonlinear analysis, but do not differ in the spectral characteristics of the heart rhythm.

Key words: children; brain tumor; heart rate variability; photoplethysmogram.

For citation: Kovaleva A.V., Likhomanova E.N. [Heart rate variability at rest in children aged 7-11 years who survived a brain tumor, compared with age matched neurologically healthy children]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(3): 54-57. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.54-57

For correspondence: Anastasia Kovaleva, e-mail: a.kovaleva@nphys.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Karelin Alexander Fedorovich, Ph.D., M.D., Director of Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", for his comprehensive support of this study.

Received: 01.03.2023

Введение

В настоящее время нейроонкологические заболевания лечатся достаточно успешно. Так, лечение наиболее распространенной опухоли головного мозга (ОГМ) детского возраста — медуллобластомы — включает в себя стандартный протокол (хирургическое удаление, облучение, химиотерапия), и приводит к выздоровлению 70–80% пациентов [1]. Многие дети, перенесшие ОГМ и её последующее лечение, успешно проходят реабилитацию и обучаются в общеобразовательной школе. Тем не менее, такие дети демонстрируют различные отклонения физиологических функций, в частности параметров ритма сердца. Дисбаланс в регуляторных механизмах наиболее явно отражается в показателях вариабельности ритма сердца (ВРС).

Большинство неблагоприятных состояний связывают со снижением ВРС как у условно здоровых людей [2], так и у пациентов, переживших онкологическое заболевание [3]. В ряде исследований было показано ослабление влияния блуждающего нерва, проявляющегося в сниженной ВРС, у онкологических больных [4]. И напротив, отмечают связь между высокой ВРС и выживаемостью [5]. Во всех подобных работах применяется ограниченное число показателей ВРС, как правило выборочно из временного и частотного анализа. Методы нелинейного анализа в исследовании ВРС у детей практически не встречаются.

Цель исследования заключалась в сравнении частотных (спектральных), временных и нелинейных показателей ВРС, у здоровых детей и детей, находящихся в ремиссии после ОГМ.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 35 детей (9,14 ± 0,94 лет), перенесших опухоль головного мозга

(группа ОГМ), находящихся на реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле» (ремиссия более 6 месяцев), и 34 условно здорового ребенка (контрольная группа) той же возрастной группы (9,41 ± 0,95 лет). Дети из первой группы (ОГМ) перенесли хирургическое удаление опухоли (медуллобластома, астроцитомы, эпендимома), химио- и радиоитерапию по стандартному протоколу. Все дети на момент обследования обучались в общеобразовательных школах (1–4-й классы). Родители подписали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами НМИЦ ДГОИ и НИИНФ.

Ритм сердца регистрировали при помощи фотоплетизмограммы (ФПГ) в состоянии покоя сидя, длительность записи — три минуты. Известно, что вычисленные по ФПГ показатели ВРС состояния покоя сопоставимы с теми, которые можно получить из записи ЭКГ [6]. Также ФПГ удобнее при работе с детьми.

После выделения кардиоинтервалов (программа BiographInfiniti) вычисляли показатели ВРС тремя видами анализа: частотным (спектральным), временным и нелинейным (программа Kubios HRV Standard 3.5.0). Сравнение показателей выполняли при помощи методов непараметрической статистики.

Результаты исследования

Показатели частотного (спектрального) анализа вариабельности ритма сердца не различались значимо между детьми группы ОГМ и контрольной группой. Временной анализ вариабельности ритма сердца продемонстрировал статистически значимые различия между группами ОГМ и контрольной по показателям RR (средняя длительность RR-интервалов, мс), ЧСС (частота сердечных сокращений, уд/мин), SDNN (стандарт-

Результаты сравнения показателей ВРС, вычисленных по трем видам анализа, в группе детей с ОГМ и в контрольной группе.

Показатель	Группа ОГМ Me [Q1; Q3]	Группа контроля Me [Q1; Q3]	W (критерий Манна-Уитни)	p	У ОГМ по сравнению с контролем
RR	585,5 [556,7; 637,5]	649 [609,3; 739,8]	908,5	<0,001	↓
ЧСС	102,8 [94,31; 108,4]	92,5 [81,25; 98,75]	242,5	<0,001	↑
SDNN	29,3 [18,7; 48,3]	46,25 [32,67; 62,4]	859,5	<0,001	↓
RMSSD	30,5 [18,8; 53,0]	48,05 [30,73; 67,47]	842,0	0,001	↓
pNN₅₀ %	6,0 [1,2; 21,2]	22,68 [6,77; 45,34]	870,0	< ,001	↓
Stress Index	11,53 [8,96; 15,78]	10,75 [7,95; 14,97]	173,5	0,079	
VLF%	3,4 [2,3; 7,5]	2,5 [1,25; 4,82]	579,0	0,995	
LF%	35,6 [24,4; 61,8]	36,05 [23,26; 47,05]	490,5	0,286	
HF%	55,6 [36,8; 68,2]	60,44 [50,15; 75,14]	634,0	0,498	
LF n,u,	38,2 [24,4; 62,4]	37,45 [23,7; 48,75]	514,0	0,439	
HF n,u,	57,2 [30,3; 74,9]	62,34 [51,23; 76,29]	676,0	0,233	
LF/HF	0,62 [0,34; 1,68]	0,60 [0,31; 0,95]	502,0	0,357	
SD1	21,6 [13,3; 37,53]	34,05 [21,77; 47,8]	842,0	0,001	↓
SD2	37,2 [22,9; 56,2]	56,95 [37,95; 73,65]	867,5	<0,001	↓
SD2/SD1	1,66 [1,45; 2,27]	1,68 [1,45; 1,92]	484,0	0,251	
ApEn	1,08 [0,99; 1,14]	0,99 [0,93; 1,06]	312,0	0,001	↑
SampEn	1,57 [1,49; 1,89]	1,60 [1,49; 1,75]	672,5	0,249	

Примечания. Групповые значения представлены в виде медиан (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Стрелками показано качественно (больше или меньше) значение показателя ВРС в группе ОГМ по сравнению с контролем; полужирным шрифтом выделены статистически значимо различающиеся показатели.

ное отклонение «нормальных» кардиоинтервалов, мс), RMSSD (корень квадратный из средней суммы квадратов разностей соседних кардиоинтервалов, мс), pNN50 (относительное количество «нормальных» кардиоинтервалов, отличающихся друг от друга более, чем на 50 мс, %), (ВРС в группе ОГМ ниже) (табл 1).

Нелинейный анализ выявил наличие статистически значимых различий по показателям, характеризующим размеры облака Пуанкаре – SD1, SD2 (у ОГМ оба размера меньше), и показателю аппроксимированной энтропии – ApEn (у ОГМ – выше) (табл. 1).

Обсуждение

Известно, что в результате различных повреждений ЦНС нарушается контроль работы сердца со стороны нервной системы, но в процессе реабилитации у детей происходит постепенная адаптация, и выносливость организма повышается [7]. Кроме того, изменения в ВРС, вызванные интенсивной высокодозной химиотерапией, не сохраняются при поддерживающем лечении [8]. В связи с этим можно утверждать, что те изменения в вегетативной регуляции ритма сердца у детей из группы ОГМ, которые были выявлены в нашем исследовании, связаны не с самим заболеванием и/или агрессивным лечением, а с адаптивными изменениями в процессе реабилитации.

Полученные нами данные согласуются с представленными во введении литературными данными других исследователей. Дети, перенесшие ОГМ и последующее агрессивное лечение, демонстрируют недостаточный адаптационный потенциал в виде сниженной вариабельности ритма сердца по ряду показателей.

Включение в анализ показателей, вычисленных разными методами, позволяет расширить понимание происходящих изменений в организме детей и разработать реабилитационные и восстановительные подходы, например тренировки с биологической обратной связью, направленные на повышение ВРС [9].

Заключение

Полученные результаты позволяют заключить, что использование для оценки состояния регуляторных систем организма только одного вида анализа вариабельности ритма сердца может привести к ошибочным выводам. В нашем исследовании широко используемый частотный, или спектральный, метод анализа не позволил выявить различия между детьми, перенесшими опухоль головного мозга, и здоровыми детьми того же возраста. Дети, находящиеся в ремиссии после нейроонкологического заболевания, отличаются более высокой частотой сердечных сокращений и сниженной вариабельностью ритма сердца в покое.

Список литературы / References

1. Packer R.J., Gajjar A., Vezina G., Rorke-Adams L., Burger P.C., Robertson P.L., Bayer L., LaFond D., Donahue B.R., Marymont M.A.H., Muraszko K., Langston J., Spoto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4202–4208. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4980
2. Escorihuela R.M., Capdevila L., Castro J.R., Zaragoza M.C., Maurer S., Alegre J., Castro-Marrero J. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J. Transl. Med.* 2020; 18(1): 4. DOI: 10.1186/s12967-019-02184-z
3. Park H.Y., Jeon H.J., Bang Y.R., Yoon I.Y. Multidimensional comparison of cancer-related fatigue and chronic fatigue syndrome: the role of psychophysiological markers. *Psychiatry Investig.* 2019; 16(1): 71. DOI: <https://doi.org/10.30773/pi.2018.10.26>
4. De Couck M., Caers R., Spiegel D., Gidron Y. The Role of the Vagus Nerve in Cancer Prognosis: A Systematic and a Comprehensive Review. *J. Oncol.* 2018; 2018: 1236787. DOI: 10.1155/2018/1236787
5. Zhou X., Ma Z., Zhang L., Zhou S., Wang J., Wang B., Fu W. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychosom. Res.* 2016; 89: 20–25. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.08.004
6. Schäfer A., Vagedes J. How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *Int. J. Card.* 2013; 166(1): 15–29. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.119
7. Fadida Y., Shaklai S., Katz-Leurer M. The association between cardiac autonomic system function at the entrance to rehabilitation and walking-endurance two months later among children following-ABI. *Brain Inj.* 2023; 37(7): 662–668. DOI: 10.1080/02699052.2023.2180664
8. Cakan P., Yildiz S., Akyay A., Öncül Y. Intensive chemotherapy perturbs heart rate variability in children with cancer. *Neurophysiol. Clin.* 2022; 52(1): 69–80. DOI: 10.1016/j.neucli.2021.11.001
9. Spada G.E., Masiero M., Pizzoli S.F.M., Pravettoni G. Heart Rate Variability Biofeedback in Cancer Patients: A Scoping Review. *Behav. Sci.* 2022; 12(10): 389. DOI: 10.3390/bs12100389

Сведения об авторах:

Ковалева Анастасия Владимировна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научной группы системной психофизиологии лаборатории физиологии функциональных состояний человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»; <https://orcid.org/0000-0001-7377-3408>

Лихоманова Елена Николаевна — аспирант, специалист научной группы системной психофизиологии лаборатории физиологии функциональных состояний человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»; медицинский психолог Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7639-1576>