

УДК 612.176.2:616-006

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Кожомбердиев Б.А., ²Кононец И.Е., ³Макимбетов Э.К., ³Макимбетова Ч.Э.

¹Кыргызский Национальный центр онкологии и гематологии, Бишкек;

²Кыргызская государственная медицинская академия им. акад. И.К. Ахунбаева, Бишкек;

³Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Некоторые исследования показали, что вегетативная дисфункция связана с более короткой выживаемостью пациентов с запущенным раком. В обзорной статье мы изучили связь между вариабельностью сердечного ритма (BCP), показателем вегетативной функции и выживаемостью в большой когорте онкологических больных. В данной статье ретроспективно изучены записи 651 онкологического больного, которые проходили амбулаторное мониторирование с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 20–24 часов. Вариабельность сердечного ритма (BCP) путем анализа стандартного отклонения интервала сердечных сокращений от нормы к норме [SDNN] рассчитывали с использованием спектрального анализа мощности. Данные о выживаемости сравнивались между пациентами с SDNN \geq 70 мс (группа 1, n=520) и SDNN <70 мс (группа 2, n=131). Пациенты во 2-й группе имели значительно меньшую выживаемость (25% пациентов во 2-й группе умерли к 18,7 недели против 78,9 недели в 1-й группе; p<0,0001). Многофакторный анализ показал, что SDNN<70 мс оставался значимым для выживаемости (коэффициент риска = 1,9, 95%-ный доверительный интервал 1,4–2,5) независимо от возраста, стадии рака и статуса работоспособности. Следовательно, наличие рака в сочетании со сниженной вариабельностью сердечного ритма (SDNN<70 мс) связано с более коротким сроком выживаемости.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, рак, вегетативная дисфункция, выживаемость, прогноз

PROGNOSTIC VALUE OF HEART RATE VARIABILITY IN CANCER PATIENTS

¹Kozhomberdiev B.A., ²Kononets I.E., ³Makimbetov E.K., ³Makimbetova Ch.E.

¹Kyrgyz National Center of Oncology and Hematology, Bishkek;

²Kyrgyz State Medical Academy. Academician I.K. Akhunbayeva, Bishkek;

³Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Some studies have shown that autonomic dysfunction is associated with shorter survival in patients with advanced cancer. In this review we studied the relationship between heart rate variability (HRV), an indicator of autonomic function, and survival in a large cohort of cancer patients. This article retrospectively examined the records of 651 cancer patients who underwent outpatient monitoring using an electrocardiogram (ECG) for 20–24 hours. Heart rate variability (HRV) by analyzing the standard deviation of the heart rate interval from normal to normal [SDNN] was calculated using spectral power analysis. Survival data were compared between patients with SDNN \geq 70 ms (group 1, n=520) and SDNN <70 ms (group 2, n=131). Patients in group 2 had significantly lower survival (25% of patients in group 2 died by 18.7 weeks versus 78.9 weeks in group 1; P <0.0001). Multivariate analysis showed that SDNN<70 ms remained significant for survival (risk factor = 1.9, 95% confidence interval 1.4–2.5) regardless of age, cancer stage and health status. Consequently, the presence of cancer in combination with reduced heart rate variability (SDNN<70 ms) is associated with a shorter survival time.

Keywords: heart rate variability, cancer, autonomic dysfunction, survival, prognosis

Известно, что на протяжении всего времени условия окружающей среды меняются. Следовательно, меняются и адаптационные возможности человека к этим условиям [1]. Важной задачей физиологии и смежных с ней дисциплин является оценка адаптационных способностей или резервов в нормальных условиях или патологических состояниях, каким является болезнь. Физиология адаптационных возможностей достаточно изучена среди детей, подростков, взрослых, пожилых, спортсменов, космонавтов и других групп людей [2, 3]. Некоторыми исследователями изучены физиологические характеристики у животных и в эксперименте. Однако исследований физиологических механизмов адаптации у онкологических больных под влиянием

хирургического вмешательства или химиолучевой терапии проведено недостаточно [4]. При этом показано, что уровень адаптационных резервов больного может определять результаты терапии и прогноз [5, 6]. Так, Е.Ю. Головкин (2007 г.) в своих работах показал, что генерализация рака желудка приводит к выраженному угнетению вариабельности сердечного ритма, а напряжение регуляторных механизмов в послеоперационном периоде максимально выражено в первые сутки. Также отмечено, что травматичные операции сопровождаются более значительной активацией симпатической нервной системы. Более того, осложнения после оперативного вмешательства чаще выявляются у больных со сниженной вариабельностью сердечного ритма [7].

Общеизвестно, что заболеваемость раком во всем мире растет, причем неуклонно. Так, в 2020 году было зарегистрировано более 20 млн первичных больных со злокачественными новообразованиями. Выживаемость больных зависит от типа и локализации опухоли, стадии или распространенности опухолевого процесса, возраста, сопутствующей патологии и некоторых других факторов. Надлежащая оценка выживаемости важна для пациентов с раком, особенно когда вероятность излечения невысока. Однако поставщики медицинских услуг, полагаясь исключительно на клиническое суждение, часто неточны в этой оценке [8, 9]. Следовательно, необходимы более совершенные клинические инструменты для обеспечения более точных оценок выживаемости, облегчения принятия клинических решений или организации ухода в конце жизни.

Вегетативная дисфункция поражает многих пациентов. Так, показано, что около 80% пациентов с запущенным раком страдают от данной дисфункции и это может быть результатом рака или его лечения [10, 11]. Также отмечено, что у онкологических больных вегетативная дисфункция негативно влияет на прогрессирование заболевания и выживаемость [12]. В последние годы для оценки вегетативной нервной системы начала использоваться методика изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) [13]. Снижение ВСР предсказывает смертность у пациентов с инфарктом миокарда, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и даже внезапную смерть у внешне здоровых людей [14].

Неинвазивность и универсальность данного метода, а также развитие информационных технологий обусловили его широкое использование в медицинских исследованиях [15].

Гипотеза, предложенная некоторыми исследователями, заключается в том, что вегетативная дисфункция, измеряемая с помощью ВСР, связана с плохим прогнозом выживаемости у пациентов с раком. Чтобы проверить эту гипотезу, используются данные мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) для изучения характера вегетативной дисфункции и ее связи с выживаемостью.

Цель статьи – изучить функцию вегетативной нервной системы путем оценки вариабельности сердечного ритма у онкологических больных по данным литературы.

Материалы и методы исследования

В этой статье нами обобщены недавние обзоры по использованию методов изучения

вариабельности сердечного ритма при злокачественных новообразованиях. Был проведен поиск терминов «рак», «гинекологические злокачественные новообразования», «сердечный ритм», «вариабельность сердечного ритма», «кардиоинтервалография», «спектральный анализ», «мощность спектра», «вегетативная нервная система», «симпатический и парасимпатический отделы» в базах MEDLINE, PUBMED, Кокрейн и иных, опубликованных за период с 2010 по 2022 годы. Были использованы реестры рака и онлайн-источники для некоторых описательных и аналитических эпидемиологических данных. Среди использованных методик выделяются холтеровское мониторирование, измерение кардиоинтервалограмм, исследования спектральной мощности и некоторые другие. Значения представляются в виде средних значений \pm стандартных отклонений или в виде чисел и процентов. Для каждого пациента анализируются суточные оцифрованные нефильТРованные записи ЭКГ с использованием спектрального анализа мощности с помощью специального программного обеспечения Vision Premier 5 (Cardiac Science Corporation 3003 Monte Villa Parkway, Ботелл, WA 98021). Сигналы ЭКГ сначала редактируются, чтобы исключить искусственные сигналы. Записи допускаются к анализу во временной области, если по крайней мере 50% или более данных представляли N-N интервалы между ударами. Спектральный анализ ВСР проводится в соответствии со стандартными методами с использованием программного обеспечения. Обычно рассчитываются следующие индексы: стандартное отклонение всех интервалов от нормы к норме (NN) (SDNN), стандартное отклонение средних значений NN интервалов во всех 5-минутных сегментах всей записи (SDANN), квадратный корень из среднего значения суммы квадратов различий между соседними интервалами NN (RMSSD) и количество последовательных интервалов NN, отличающихся более чем на 50 мс, деленное на общее количество всех интервалов NN (pNN50). RMSSD и pNN50 отражают парасимпатическую функцию ВСР, изменения вегетативного тонуса. Анализ общей выживаемости высчитывается от времени до события со дня записи ЭКГ с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста.

Результаты исследования и их обсуждение

Y. Guo с соавторами (2015 г.) провели ретроспективное исследование, где исследу-

мая популяция состояла из когорты 740 последовательных пациентов, которые проходили амбулаторное мониторирование ЭКГ в течение 20–24 часов с помощью холтеровского монитора (Quinton Cardiology, Ботелл, Вашингтон) в период с 10 января 2008 года по 28 июля 2011 года. Авторы исключили пациентов, у которых не было диагноза рака ($n=22$), которые были моложе 18 лет ($n=6$), страдали аритмией (что исключало анализ ВСП; $n=18$) или имели запись менее 20 часов ($n=12$). Для окончательного анализа была использована в общей сложности 651 холтеровская запись. Медицинские карты пациентов были проанализированы на предмет возраста, пола, этнической принадлежности, веса, роста, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным эхокардиограммы в течение года, истории курения, типа опухоли, метастазирования, истории болезни и приема лекарств, зарегистрированных в течение 1 месяца наблюдения. Был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) [вес (кг)/рост (m^2)]. Также была собрана информация о времени выживания (интервал между датой записи на холтеровском мониторе и датой смерти); данные от пациентов, все еще живых на момент нашего анализа, были включены в анализ выживаемости в качестве цензурированных данных. Средний возраст когорты составил 60 лет (диапазон: 20–79 лет), из которых 72% (475/651) были белыми. Большинство переменных существенно не различались между двумя группами, за исключением группы 2 (SDNN <70 мс), в которой были значительно более высокий процент пациентов мужского пола ($p=0,03$), более высокая частота пациентов с диагнозом гематологической злокачественности ($p=0,04$) и более высокая частота пациентов, использующих неселективный обратный захват серотонина. антидепрессанты-ингибиторы ($p=0,04$). Две группы были сравнены по другим показателям ВСП. Пациенты во 2-й группе демонстрировали значительно более низкую парасимпатическую функцию, которая была представлена средними значениями $rMSSD$ и $rNN50$ ($p<0,0001$ для обоих), выживаемость пациентов во 2-й группе была значительно ниже, чем пациентов в 1-й группе (25% пациентов 2-й группы умерли через 18,7 недели против 78,8 недели в 1-й группе, $p<0,0001$). Среднее время выживания во 2-й группе составило 88 недель, а в 1-й группе смертность не достигла 50%, поэтому среднее время выживания не могло быть рассчитано для этой группы пациентов. В ходе однофакторного анализа авторы обнаружили, что SDNN<70 мс,

возраст, запущенный рак и низкий уровень работоспособности в значительной степени предсказывают плохую выживаемость. Многофакторный анализ показал, что SDNN<70 мс, возраст, запущенный рак и низкий уровень работоспособности были независимыми негативными прогностическими факторами для выживаемости. Результат настоящего исследования показывает прямую связь между показателем ВСП во временной области (в частности, SDNN) и выживаемостью в большой популяции пациентов при всех типах рака, подтверждая гипотезу о том, что выживаемость у пациентов с раком тесно связана с ВСП [16].

В последние годы ВСП использовалась для оценки вегетативной нервной системы и считалась высокоспецифичной [17].

Вариабельность сердечного ритма хорошо коррелирует с общепринятыми тестами сердечно-сосудистых рефлексов, такими как тестовые накопители Юинга [18]. Это зарекомендовавший себя метод с хорошей чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью, неинвазивный, безопасный и хорошо стандартизированный (Американская академия неврологии, 1996). Однако он отнимает много времени и сложен в применении, следовательно, используется нечасто.

Несколько небольших исследований показали, что низкая ВСП в значительной степени связана со снижением выживаемости среди пациентов с различными типами и стадиями рака [19]. Однако размер выборки в этих исследованиях был относительно небольшим, а время регистрации ВСП, используемое в большинстве этих исследований, составляло менее 10 минут. На эти короткие записи ВСП (<15 минут) могут легко повлиять время суток, уровень активности, поза, частота дыхания и другие факторы, и такие короткие записи требуют строгого контроля условий записи.

В другом исследовании использовалась более длительная регистрация (20–24 часа), которая обеспечивает более реалистичные результаты, поскольку она включала ВСП при различных видах деятельности, таких как физиологически усиленный парасимпатический поток во время сна и усиленный симпатический поток во время повседневной деятельности. Было показано, что 24-часовая запись отражает общую степень физиологического состояния пациента, а не тип выполняемой им активности. ВСП хорошо воспроизводима у испытуемых и считается полезной при оценке вегетативной функции. Использование 24-часового измерения ВСП для прогнозирования прогноза может

занять много времени [20]. Необходимы будущие исследования для оценки надежности и валидности кратковременной записи и ее корреляции с длительной записью, так что они могут быть использованы в клинических условиях [21, 22].

С. Fougère с соавт. (2022 г.) провели пилотное исследование по изучению влияния наружного применения печеночных компрессов из тысячелистника на автономную нервную систему путем анализа ВСП у пациентов с метастатическим раком, проходящих лучевую терапию и страдающих хронической печеночной недостаточностью (ХПН). Было проведено рандомизированное пилотное исследование с участием пациентов, страдающих ХПН, получавших паллиативную лучевую терапию при метастазировании в кости или мозг в течение 2 недель. Пациенты с ХПН были рандомно разделены на группу вмешательства, получавшую компрессы для печени из тысячелистника, и контрольную группу, не получавшую наружного применения. ВСП анализировали в начале (T1) и в конце (T2) периода исследования в дневное (d) и ночное (n) время в обеих группах и определяли количественно с использованием временных, частотных и нелинейных динамических областей. В общей сложности 39 пациентов были рандомизированы в период с сентября 2017 г. по август 2019 г., и в общей сложности 20 пациентов (по 10 в каждой группе) были доступны для анализа. Для обеих групп были обнаружены значительные различия в анализе ВСП при сравнении по временной шкале между первым и вторым измерением (T1d→T2d) в дневное время. В частности, в группе вмешательства наблюдалось снижение ВСП и сложности регуляции сердечного ритма, что указывает на повышенную симпатическую активность в момент T2d, тогда как в контрольной группе наблюдалось повышение ВСП и сложности регуляции сердечного ритма, что указывает на повышенную блуждающую активность в момент T2d. Кроме того, приведенный анализ ВСП не показал почти никаких существенных различий между двумя группами при прямом сравнении в начале и в конце исследования (исключение: T2d) [23].

Целью данного проспективного исследования G. Li et al. (2022) была оценка связи между вариабельностью сердечного ритма (ВСП) и общей выживаемостью пациентов с раком легких с метастазами в головной мозг. В исследование были включены 56 пациентов. Пятиминутные электрокардиограммы были собраны до начала пер-

вой лучевой терапии головного мозга. ВСП анализировали количественно с использованием параметров временной области, т.е. стандартного отклонения всех интервалов от нормы (SDNN) и среднеквадратичного значения последовательных различий (RMSSD). Время выживания пациентов определялось как период с даты тестирования ВСП до даты смерти или последнего наблюдения. В однофакторном анализе SDNN ≤ 13 мс ($p=0,003$) и RMSSD $\leq 4,8$ мс ($p=0,014$) достоверно предсказывали плохую выживаемость. Многофакторный анализ подтвердил, что RMSSD $\leq 4,8$ мс ($p=0,013$, OR=3,457, 95ДИ=1,303–9,171) также был независимым негативным прогностическим фактором после поправки на среднюю частоту сердечных сокращений, показатели Карнофски и количество метастазов в мозг. Снижение RMSSD независимо связано с сокращением продолжительности жизни у пациентов. ВСП может быть новым прогностическим биомаркером для прогнозирования метастазов [24].

Сообщалось, что вариабельность сердечного ритма (ВСП) является полезным биомаркером для определения прогностических факторов при различных видах рака. Целью исследования J. Wang и иных (2021 г.) было изучение прогностической ценности предоперационной ВСП при метастазировании в лимфатические узлы (МЛУ) у пациенток с раком шейки матки (РШМ). В исследование были включены в общей сложности 77 пациентов, включая 18 пациентов с МЛУ и 59 пациентов без МЛУ. Пятиминутную электрокардиограмму в состоянии покоя (ЭКГ) собирали перед операцией для анализа параметров ВСП во временной области, частотной области и графика Пуанкаре (т.е. SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HF, SD1, SD2 и SD2/SD1 SD1C). Для определения взаимосвязи между ВСП и LNM были применены t-критерий Стьюдента и логистическая регрессия. В группе МЛУ показатели SDNN, LF и SD2 были значительно ниже, чем в группе без МЛУ (все $p<0,05$). Бинарный логистический регрессионный анализ показал, что SDNN, LF и SD2 по-прежнему были достоверно связаны с МЛУ. В частности, при каждом уменьшении SDNN и SD2 на 1 мс и при каждом уменьшении ln (LF) на 1 логарифмическую единицу вероятность LNM увеличивалась на 12%, 9% и 86% соответственно (все $p<0,05$). Эти результаты свидетельствуют о связи между ВСП и МЛУ при РШМ, и ВСП может быть потенциальным неинвазивным биомаркером для прогнозирования МЛУ у пациенток с РШМ [25].

Однако в другом исследовании ВСП не была связана с общей выживаемостью или выживаемостью без рака у пациентов с первичным колоректальным раком, перенесших лечебное хирургическое лечение. Эти результаты не согласуются с результатами, полученными в исследованиях, включавших только пациентов с запущенным раком, что предполагает наличие связи только в другом направлении – рак вызывает низкую ВСП [26].

Заключение

В заключение следует отметить, что пациенты со злокачественными опухолями имели более низкие показатели variability сердечного ритма, чем люди без рака. Результаты этого литературного обзора предполагают, что исследование variability сердечного ритма может быть потенциальным неинвазивным биомаркером для прогнозирования выживаемости и результатов лечения у пациентов с раком. Ожидается, что в сочетании с технологией глубокого изучения variability сердечного ритма данный метод станет потенциальным инструментом для персонализированного лечения пациентов со злокачественными опухолями. Также variability сердечного ритма может иметь прогностическое значение при злокачественных опухолях. Однако во многих исследованиях также существовал ряд ограничений. Во-первых, размеры выборки были относительно невелики, и в большинстве случаев требуется больший размер выборки. Во-вторых, не учитывается влияние лечения, питания, психологических факторов на variability сердечного ритма. Наконец, поперечный характер текущего исследования ограничивает нашу способность прогнозировать долгосрочные результаты параметров сердечного ритма. Вышеуказанные вопросы заслуживают дальнейшего изучения после расширения объема выборки и рассмотрения большего количества факторов.

Список литературы

1. American Academy of Neurology. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 1996. Vol. 46. P. 873–880.
2. Машкович К.А. Дневные колебания variability сердечного ритма у студентов с головной болью напряжения: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2018. 157 с.
3. Калабин О.В. Variability сердечного ритма, центральная и периферическая гемодинамика у спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 139 с.
4. Chen Y.T., Ho C.T., Hsu H.S. Objective Palliative Prognostic Score among Patients with Advanced Cancer // *Journal Pain Symptom Manage*. 2014. Vol. 24. P. 0885-3924.
5. Giese-Davis J., Wilhelm F.H., Tamagawa R., Palesh O., Neri E., Taylot C.B., Kraemer H.C., Spiegel D. Higher vagal activity as related to survival in patients with advanced breast cancer: an analysis of autonomic dysregulation // *Psychosomatic Medicine*. 2015. Vol. 77 (4). P. 346–355.
6. Serdà I., Ferrer B.C., van Roekel E., Lynch B.M. The Role of Physical Activity in Managing Fatigue in Cancer Survivors // *Current Nutrition Report*. 2018. Vol. 7(3). P. 59-69. DOI: 10.1007/s13668-018-0234-1.
7. Головкин Е.Ю. Оценка variability сердечного ритма при хирургическом лечении больных раком желудка: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2007. 157 с.
8. Guo Y., Koshy S., Hui D., Palmer J.P., Shin K., Bozkurt M., Yusuf S.W., Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients with Cancer // *Journal Clinical Neurophysiology*. 2015. Vol. 32(6). P. 516–520. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000210.
9. de Baat E.C., Feijen E.A.M., van Niekerk J.B., Mavinkurve-Groothuis A.M.C., Kapusta L., Loonen J., Kok W.E.M., Kremer L.C.M., van Dalen E.C., van der Pal H.J.H. Electrocardiographic abnormalities in childhood cancer survivors treated with cardiotoxic therapy: a systematic review // *Pediatric Blood Cancer*. 2022. Vol. 69 (8). P. e29720. DOI: 10.1002/pbc.29720.
10. Nelson K., Walsh D., Sheehan F. Cancer and chemotherapy-related upper gastrointestinal symptoms: the role of abnormal gastric motor function and its evaluation in cancer patients // *Support Care Cancer*. 2002. Vol. 10. P.455–461.
11. Section of Geriatric Medicine. University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, Illinois, USA // *American Journal Cardiology*. 2010. Vol. 106. P. 142.
12. Stone C.A., Kenny R.A., Nolan B. Autonomic dysfunction in patients with advanced cancer, prevalence, clinical correlates and challenges in assessment // *British Medicine Cancer Palliative Care*. 2012. Vol. 11. P. 1–8.
13. Wang Y.M., Wu H.T., Huang E.Y, Kou Y.R., Hseu S.S. Heart rate variability is associated with survival in patients with brain metastasis: a preliminary report // *Biomedicine Research International*. 2013. Vol. 2013. P. 503421.
14. Zulfiqar U., Jurivich D.A., Gao W., Singer D.H. Relation of high heart rate variability to healthy longevity // *American Journal Cardiology*. 2010. Vol. 105. P. 1181–1185.
15. Ying Guo, Shalini Koshy, David Hui, J Lynn Palmer, Ki Shin, Mehtap Bozkurt, Syed Wamique Yusuf. Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients With Cancer // *Journal Clinical Neurophysiology*. 2015. Vol. 32(6). P. 516-520. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000210.
16. Guo Y., Palmer J.L., Strasser F., Yusuf S.W., Bruera E. Heart rate variability as a measure of autonomic dysfunction in men with advanced cancer // *European Journal Cancer Care*. 2013. Vol. 22(5). P. 612-616. DOI: 10.1111/ecc.12066.
17. Xu Y.H., Wang X.D., Yang J.J., Zhou L., Pan Y.C. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke // *Clinical Intervention Aging*. 2016. Vol. 11. No.11. P. 293-298. DOI: 10.2147/CIA.S99542.
18. Farmakis D., Filippatos G. Arrhythmias in cancer: rhythm is gonna get you! // *European Journal Heart Failure*. 2021. Vol. 23(1). P. 154-156. DOI: 10.1002/ejhf.2079.
19. Wang Y.H., Huang T.S., Lin J.L., Hwang J.J., Chan H.L., Lai J.S., Tseng Y.Z. Decreased autonomic nervous system activity as assessed by heart rate variability in patients with chronic tetraplegia // *Archives Physical Medicine Rehabilitation*. 2000. Vol. 81 (9). P. 1181-1184. DOI: 10.1053/apmr.2000.6300.
20. Anker M.S., Frey M.K., Goliass G., Bartko P.E., Prausmüller S., Gisslinger H., Kornek G., Strunk G., Raderer M., Zielinski C., Hülsmann M., Pavo N. Increased resting heart rate and prognosis in treatment-naïve unselected cancer patients: results from a prospective observational study // *European Journal Heart Failure*. 2020. Vol. 22(7). P. 1230-1238. DOI: 10.1002/ejhf.1782.
21. Ding L., Yang Y., Chi M., Chen Z., Huang Y., Ouyang W., Li W., He L., Wei T. Diagnostic role of heart rate variability

ty in breast cancer and its relationship with peripheral serum carcinoembryonic antigen // PLoS One. 2023. Vol. 6. No. 18 (4). P. 0282221. DOI: 10.1371/journal.pone.0282221.

22. Cherifi F., Lefevre Arbogast S., Font J., Abdeddaim C., Becourt S., Penel N., Coquan E., Lequesne J., Gidron Y., Joly F. The promising prognostic value of vagal nerve activity at the initial management of ovarian cancer. *Front Oncology*. 2022. Vol. 29. No 12. P.1049970. DOI: 10.3389/fonc.2022.1049970.

23. Foucré C., Schulz S., Stritter W., von Mackensen I., Luchte J., Ivaki P., Voss A., Ghadjar P., Seifert G. Randomized Pilot Trial Using External Yarrow Liver Compress Applications With Metastatic Cancer Patients Suffering From Fatigue: Evaluation of Sympathetic Modulation by Heart Rate Variability Analysis // *Integration Cancer Therapy*. 2022. Vol. 21. DOI: 10.1177/15347354221081253.

24. Li G., Guan W., Zhao H., Wang J., Zhou Y., Zhou Y., Shi B. Low Heart Rate Variability Predicts Poor Overall Survival of Lung Cancer Patients With Brain Metastases. *Front Neuroscience*. 2022. Vol. 17. No. 16. P. 839874. DOI: 10.3389/fnins.2022.839874.

25. Wang J., Liu J., Gao L., Li G., Sun Y., Shi B. Heart Rate Variability is an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Cervical Cancer. *Cancer Management Research*. 2021. Vol. 24. No. 13. P. 8821-8830. DOI: 10.2147/CMAR.S336268.

26. Strous M.T.A., Daniels A.M., Zimmermann F.M., van Erning F.N., Gidron Y., Vogelaar F.J. Is pre-operative heart rate variability a prognostic indicator for overall survival and cancer recurrence in patients with primary colorectal cancer? // *PLoS One*. 2020. Vol. 20. No. 15 (8). P. 0237244. DOI: 10.1371/journal.pone.0237244.