

УДК 616-01/09:[612.176.2+618.14-006.36

## ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

<sup>1</sup>Кононец И.Е., <sup>2</sup>Макимбетов Э.К., <sup>3</sup>Кожомбердиев Б.А.

<sup>1</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек;

<sup>2</sup>Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, Бишкек;

<sup>3</sup>Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения  
Киргизской Республики, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

В регуляции сердечного ритма участвуют механизмы вегетативной нервной системы. Различают две основные ветви вегетативной нервной системы – парасимпатическую и симпатическую. Тонус этих отделов вегетативной нервной системы играет большую роль в адаптации организма, как при физиологических, так и при патологических состояниях, например при злокачественных опухолях. Авторами продемонстрирована изменчивость ритма сердца при анализе спектра частот у больных с онкогинекологическими заболеваниями в процессе хирургического вмешательства (n = 78). Изменчивость сердечного ритма изучалась с помощью исследования спектрального анализа на специальном ритмографе. Обнаружено, что увеличение влияния симпатической нервной системы снижает общую мощность, а увеличение влияния парасимпатической нервной системы способствует обратному механизму действия. Колебания ритма в виде низких и высоких частот после оперативного вмешательства уменьшились статистически достоверно, а симпто-вагальный индекс значительно повысился (p < 0,001). Следовательно, усиливалось влияние симпатической ветви вегетативной нервной системы. Общая мощность спектра частот в динамике хирургического вмешательства уменьшилась. Изучение variability сердечного ритма у больных со злокачественными опухолями важно для выяснения прогностических возможностей сердечно-сосудистой системы в динамике оперативного вмешательства у онкологических больных, что может влиять на результаты лечения, возникновение осложнений и выживаемость.

**Ключевые слова:** сердечный ритм, variability, опухоли женских половых органов, спектр, частоты, симпатический, парасимпатический, регуляция

## POSSIBILITIES OF STUDYING HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE FEMALE GENITAL ORGANS

<sup>1</sup>Kononets I.E., <sup>2</sup>Makimbetov E.K., <sup>3</sup>Kozhomberdiev B.A.

<sup>1</sup>Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek;

<sup>2</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek;

<sup>3</sup>National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,  
Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

The mechanisms of the autonomic nervous system play a role in the regulation of the heart rhythm. There are two main branches of the autonomic nervous system – parasympathetic and sympathetic. The tone of these parts of the autonomic nervous system plays an important role in the adaptation of the body, both in physiological and pathological conditions, for example, in malignant tumors. The authors demonstrated the variability of the heart rate when analyzing the frequency spectrum in patients with oncogynecological diseases during surgery (n = 78). The variability of the heart rate was studied using a spectral analysis study on a special rhythmograph. It was found that an increase in the influence of the sympathetic nervous system reduces the total power, and an increase in the influence of the parasympathetic nervous system contributes to the reverse mechanism of action. Rhythm fluctuations in the form of low and high frequencies decreased statistically significantly after surgery, and the sympathovagal index increased significantly (p < 0.001). Consequently, the influence of the sympathetic branch of the autonomic nervous system increased. The total power of the frequency spectrum in the dynamics of surgical intervention has decreased. The study of heart rate variability in patients with malignant tumors is important to clarify the prognostic capabilities of the cardiovascular system in the dynamics of surgical intervention in cancer patients, which can affect the results of treatment, the occurrence of complications and the survival rate.

**Keywords:** heart rate, variability, tumors of the female genital organs, frequencies, sympathetic, parasympathetic, spectrum, regulation

Любое хирургическое вмешательство является значительным стрессом для организма, при котором он пытается адаптироваться к наркозу и операции [1]. В механизм реагирования включаются многие функци-

онирующие органы и системы. Не является исключением и регуляция сердечно-сосудистой системы, в которой значительную роль играет кардиальный ритм. Изменчивость данного феномена способствует оценке

состояния вегетативной нервной системы у различных категорий людей в норме и патологии [2]. Характерные черты состояния вегетативной нервной системы у онкологических больных изучены недостаточно. Также не до конца разработаны инструменты изучения статуса вегетативной регуляции. Имеются единичные работы, где изучаются регуляторно-адаптивные возможности различных систем, в том числе сердечно-сосудистой, при различных опухолевых процессах. Так, И.А. Пешкова (2004 г.) показала, что степень выраженности угнетения регуляторно-адаптивных возможностей организма, оцениваемых при помощи сердечно-дыхательного синхронизма, находится в зависимости от тяжести гиперплазии эндометрия и наиболее выражена при аденокарциноме матки [3]. Необходимо отметить, что состояние адаптационных возможностей или резервов организма онкологического больного может влиять на течение оперативного вмешательства, ближайшие и отдаленные результаты, то есть в целом на прогноз заболевания. Так, в исследовании J. Wang и др. (2021 г.) были включены в общей сложности 77 пациентов раком шейки матки, в том числе 18 пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы и 59 пациентов без поражения лимфоузлов. Перед операцией были анализированы параметры сердечного ритма и частотные характеристики графика Пуанкаре. Авторами показано, что генерализованная совокупность спектра частот у пациентов с метастазами в лимфоузлы была статистически достоверно ниже, чем у пациентов без поражения лимфоузлов ( $p < 0,05$ ). Эти результаты свидетельствовали о том, что имеется ассоциация между вариабельностью сердечного ритма и статусом регионарных лимфоузлов, а метод исследования может быть неинвазивным биомаркером прогноза метастазирования при раке шейки матки [4].

Клиническая важность вегетативной модуляции сердца, оцениваемая с помощью анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов с раком и выживших после него, демонстрируется ассоциацией с последствиями хирургического вмешательства и лечения опухоли, а также неблагоприятными последствиями хирургического вмешательства и лечения для выживших (например, кардиотоксичность, усталость и стресс). J. Liu и др. (2022) показали, что частота сердечных сокращений (т.е. средняя ЧСС, максимальная ЧСС и минимальная ЧСС) была значительно выше в группе пациенток раком шейки матки, получивших хирургическое вмешательство лапароскопическим способом, чем

при открытой лапаротомии. Эти данные свидетельствуют о том, что радикальная гистерэктомия может привести к увеличению частоты сердечных сокращений и снижению вариабельности сердечного ритма, что может негативно повлиять на вегетативную регуляцию сердца [5].

Целью настоящего исследования явилась оценка изменчивости кардиального ритма путем изучения его колебаний по данным спектрального анализа ритмограмм у пациенток раком шейки, тела матки и яичников в процессе хирургического вмешательства.

### Материалы и методы исследования

Исследование проспективное, когортное и проведено на базе отделений онкогинекологии и анестезиологии с реанимацией Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики за период с 2017 по 2018 г. Материалом обследования явились 78 пациенток со злокачественными новообразованиями шейки, тела матки и яичников. Вариабельность сердечного ритма изучалась с помощью исследования спектрального анализа на специальном ритмографе.

### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение совокупности всех значений физической величины в виде изменчивости ритма сердца предусматривало описание характеристики силы или мощности цветковых волн. Важным было также исследование симпатикус (симпатической деятельности) и парасимпатикус (парасимпатического влияния) в регулировании процесса. Генерализованная совокупность спектра характеризовала изменчивость ритма сердца в определенном диапазоне. Этот ранг обычно изменяется в ту или иную сторону в определенных пределах (0,003–0,40 Гц).

Выявлено, что увеличение влияния симпатикус снижает тотальную мощность, а увеличение парасимпатикус способствует обратному механизму действия (табл. 1). Перед началом операции пациенты испытывали тревогу, волнение, что проявлялось в повышении общей мощности спектра, т.е. в выраженной гиперсимпатикотонии. При этом наблюдалась высокая активация симпатической ветви системы ( $1148,31 \pm 150,22$  мс<sup>2</sup>). В послеоперационном периоде происходит истощение симпато-адреналовой активности, а напряжение психоэмоционального состояния снижается ( $635,95 \pm 118,57$  мс<sup>2</sup>). При сравнении средних значений общей мощности сердечного ритма в динамике исследования, разность их оказалась статистически достоверной.

**Таблица 1**

Тотальная мощность кардиального ритма у больных раком гениталий до и после хирургического вмешательства

Величина	Тотальная мощность (мс <sup>2</sup> )		
	Перед хирургией	После хирургии	Критерий Р
Среднее значение (мс <sup>2</sup> )	1148,31	635,95	Р < 0,05
Стандартная ошибка (±)	150,22	118,57	(t = 2,66)

**Таблица 2**

Колебания ритма сверхнизких частот у больных раком женских гениталий в процессе оперативного вмешательства

Величина	Колебания сверхнизких частот (м/с <sup>2</sup> )		
	Перед хирургией	После хирургии	Критерий Р
Среднее значение (мс <sup>2</sup> )	591,76	293,825	Р < 0,001
Стандартная ошибка (±)	73,233	27,89	(t = 3,81)

**Таблица 3**

Динамика величин в виде низкочастотных колебаний в процессе хирургического вмешательства

Величина	Колебания низких частот (м/с <sup>2</sup> )		
	До вмешательства	После вмешательства	Критерий Р
Среднее значение	342,033	142,18	Р < 0,05
Стандартная ошибка (±)	63,48	30,38	(t = 2,86)

При наблюдении за совокупностью цветовых полос (спектров) изменчивости темпа сердца у больных раком (до и после операции) в диапазоне сверхнизких частот было детализировано следующее (табл. 2). При этом показано, что VLF Мс<sup>2</sup> (частота от 0,003 до 0,04 Гц) изменялись в зависимости от времени изучения – до или после операции. Почему это происходило, с физиологической или патологической точки зрения не было ясно. Возможно, было воздействие влияния почечно-сосудисто-суживающей или надпочечниковой системы. Также могло иметь место влияние гормонов надпочечника (катехоламинов) или других факторов.

Таким образом, согласно полученным данным, средние величины VLF или сверхнизких частот, а именно его колебаний, уменьшились, причем статистически достоверно (р < 0,001). Это свидетельствовало о выраженных изменениях в функционировании парасимпатикус.

Далее мы проанализировали совокупность цветовой периодичности (частоты) колебаний в пределах низких значений или low frequency. При этом ранг колебаний

равняется 0,04–0,15 Гц. Данный вид периодичности колебаний по возникновению или природе носил смешанный характер, т.е. связан как с симпатическим, так и с парасимпатическим механизмом регуляции. А по патогенезу происхождения данные изменения имели механизм деятельности барорефлексов.

Усредненные величины низкочастотных колебаний или low frequency до операции равнялись 342,033 ± 63,48 мс<sup>2</sup>, а после они уменьшились более чем в два раза. Статистический подсчет показал, что разница ощутима, причем статистически значимо (табл. 3).

Вагусная активность измерялась по такому показателю, как low frequency normal (LF normal), которая определялась в процентах. При вычислении и измерении данного показателя изменения в динамике хирургического лечения были незначительными и несущественными (табл. 4).

При рассмотрении другого показателя, такого как размахи высоких частот или high frequency, измеряемого в миллиметрах в секунду в квадрате, были получены весьма интересные данные (рис. 1).

Таблица 4

Нормализованная мощность низких частот кардиального ритма в динамике

Величина	Нормализованная мощность низких частот (м/с <sup>2</sup> )		
	До вмешательства	После вмешательства	Критерий Р
Среднее значение	56,44	61,39	Р > 0,05
Стандартная ошибка (±)	6,04	2,68	(t = 0,7)

Таблица 5

Высокочастотная мощность в совокупности цветовых полос ритма сердца в динамике

Величина	Колебания высоких частот (%)		
	До вмешательства	После вмешательства	Достоверность
Среднее значение	52,32	39,38	Р < 0,05
Стандартная ошибка (±)	3,90	2,69	(t = 2,79)

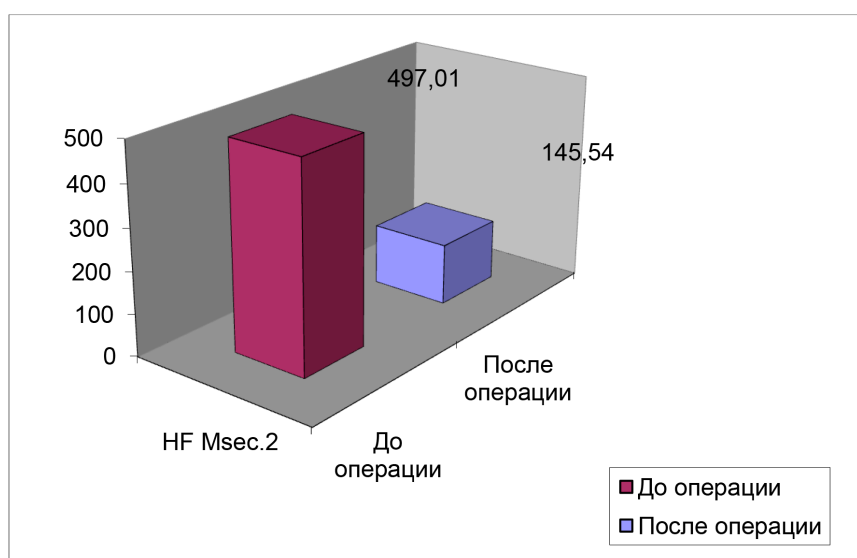


Рис. 1. Высокочастотные колебания (HF, Mc<sup>2</sup>) изменчивости кардиального ритма в динамике

Усредненные значения данного показателя достоверно снизились почти в три раза после агрессивного лечебного вмешательства, каким является травматическая по своей природе операция.

High frequency normal или высокочастотная мощность в совокупности цветовых полос ритма сердца также уменьшилась в результате оперативного вмешательства у больных в обследуемой группе. Уменьшение усредненных величин было выраженным (табл. 5).

Последовательно далее были изучены средние значения такого важного показателя изменчивости темпа сердца, как отношение симпатикуса к парасимпатикусу – low frequency к high frequency (LF/HF) или симпа-

то-вагальный индекс. В норме симпато-вагальный индекс равен 1,5–2,0. Обнаружено, что этот индекс до операции был в норме, а после он значительно повысился (табл. 6).

Это свидетельствовало об усилении симпатических влияний на heart rhythm, что могло быть предиктором возникновения различных нарушений со стороны деятельности сердечно-сосудистой системы.

Общую характеристику тотальной мощности спектра или совокупности цветовых полос характеризует такой показатель, как TotalMc<sup>2</sup>. Этот индекс демонстрировал вклад отделов вегетативной нервной системы в общую совокупность ритма сердца. На рис. 2 показано, что данная величина заметно уменьшилась после проведения опе-

ративного вмешательства. Причем снижение усредненных цифр произошло на 100% и более, т.е. более чем в два раза. Мы пред-

полагаем, что это произошло под воздействием анестезии препаратами пропофол, седуксен, фентанил ( $t = 3,77, p < 0,001$ ).

**Таблица 6**

Индекс отношения симпатической ветви к парасимпатической в динамике оперативного вмешательства

Величина	Индекс отношения симпатической ветви к парасимпатическому отделу		
	До вмешательства	После вмешательства	Достоверность P
Среднее значение	1,53	2,92	$P < 0,001$
Стандартная ошибка ( $\pm$ )	0,16	0,33	( $t = 3,79$ )

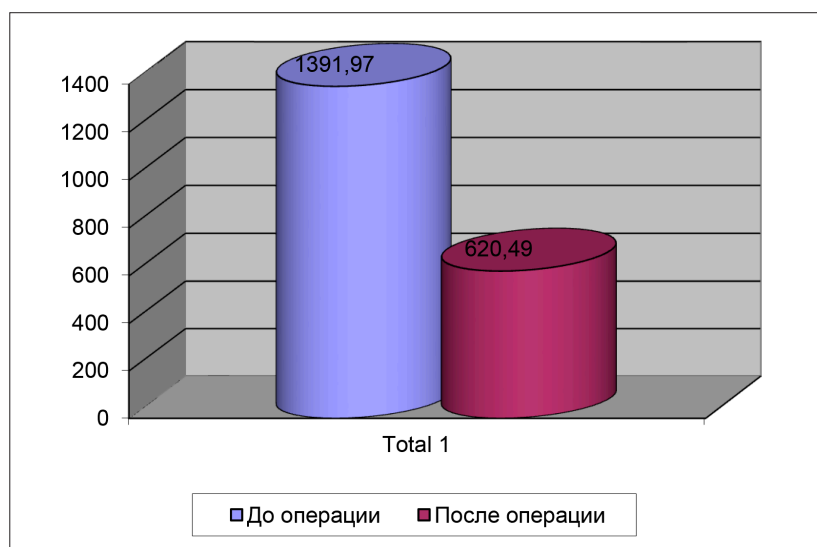


Рис. 2. Общая мощность спектра в первом отведении

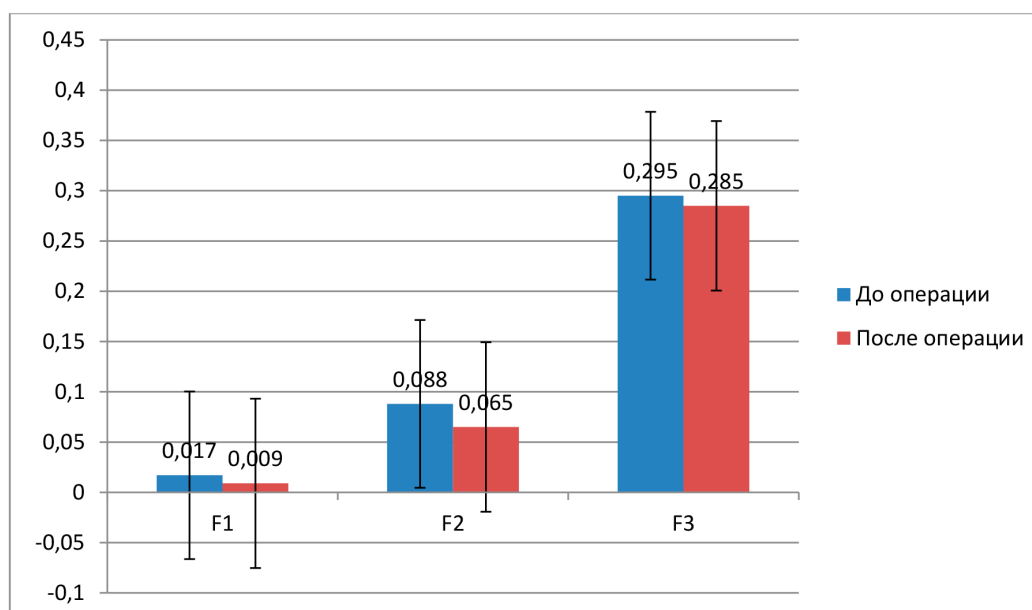


Рис. 3. F1, F2, F3 в динамике хирургического вмешательства

Таблица 7

Показатели МАХ (1, 2 и 3) в динамике хирургического вмешательства

Показатель	Динамика показателей (мс <sup>2</sup> )		
	До операции	После операции	Достоверность
МАХР1мс <sup>2</sup>	102,56± 13,40	53,55 ± 6,68	P < 0,001
МАХР2мс <sup>2</sup>	30,08 ± 5,25	18,69 ± 6,38	P < 0,05
МАХР3мс <sup>2</sup>	20,04 ± 6,14	27,01 ± 11,8	P < 0,005

Значения, которые находятся в середине выборки (медиана) у больных раком, обозначенные английскими буквами F1, F2, F3 в динамике хирургического вмешательства, уменьшились, причем статистически значимо (рис. 3). Данное обстоятельство изменений усредненных величин, отражающих также изменчивость ритма или темпа сердца, позволило заключить, что физиологические или патофизиологические процессы продолжают происходить в динамике специфического лечения, каким является хирургическая процедура.

Известно, что параметров, характеризующих изменчивость ритма сердца, довольно много, но каждый из них вносит свой определенный вклад. Так, при изучении спектральных характеристик ритма сердца, как в физиологических, так и в патологических условиях, например раке различных органов, могут быть использованы такие индексы, как МАХР1-3 Мс<sup>2</sup>. Данные этих величин могли нам характеризовать преобладание симпатикус или парасимпатикус в регуляции ритма сердечной системы.

До начала операции МАХ Р1 и МАХ Р2 были значительно выше, чем после хирургического вмешательства, что свидетельствовало о преобладании влияния симпатической нервной системы. После хирургической процедуры усредненные значения заметно снизились, причем статистически существенно. Однако МАХ Р3 несколько увеличилась, что требует дальнейших дискуссий и разъяснения. Возможно, при этом оставалось преобладающим влияние симпатикуса, что, естественно, побуждает клиницистов подключить новые фармакологические средства для адекватного контроля функционирования сердечно-сосудистой системы (табл. 7).

### Заключение

Анализ проведенных исследований показал, что женщины, больные раком эндометрия, шейки матки и яичников, имели определенные нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы на этапе лечения, каким является хирургическое вмешательство. Традиционно стандартом лечения таких опухолей является радикальная гистерэктомия, что включает удаление матки с придатками и иссечение регионарных пахово-подвздошных лимфоузлов. После хирургического вмешательства выявлялись нарушения ритма сердца, которые были обнаружены с помощью спектрального анализа.

### Список литературы

1. Damla O., Altug C., Pinar K.K., Alper K., Dilek I.G., Kadriye A. Heart rate variability analysis in patients with multiple sclerosis. *Multiply Sclerosis Related Disorders*. 2018. Vol. 24. P. 64–68. DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.012.
2. Grote S., Ricci J.M., Dehom S., Modeste N., Sealy D.A., Tarleton H.P. Heart Rate Variability and Cardiovascular Adaptations Among Cancer-Survivors Following a 26-Week Exercise Intervention. *Integrated Cancer Therapy*. 2020. Vol. 19. DOI: 10.1177/1534735420969816.
3. Пешкова И.А. Функционально-адаптационные возможности женского организма при гиперпластических процессах эндометрия: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. 141 с.
4. 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, Is. 13. P. 8821–8830. DOI: 10.2147/CMAR.S336268.
5. Liu J., Wang J., Deng Z., Liu S., Li G., Sun Y., Gao L., Li C., Shi B. Differences in the Impact of Heart Rate Variability on the Surgical Approach in Patients With Early Cervical Cancer: Laparoscopic versus Open Surgery // *Front Oncology*. 2022. Vol. 3, Is. 12. P. 804242. DOI: 10.3389/fonc.2022.804242.