



## Взаимосвязь выраженности синдрома хронической усталости с вегетативными и сенсомоторными функциями у детей, переживших опухоль головного мозга: обсервационное исследование

Лихоманова Е.Н. \*<sup>1,2</sup>, Ковалева А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Чехов, Россия

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Синдром хронической усталости – состояние, при котором человек более полугода испытывает тяжелое ощущение усталости, ухудшающее его функционирование. Усталость является частым симптомом у людей с онкологическими заболеваниями («cancer-related fatigue»), ассоциированным с дисбалансом вегетативной регуляции.

**ЦЕЛЬ.** Поиск вегетативных и сенсомоторных показателей выраженности синдрома хронической усталости у детей, перенесших нейроонкологические заболевания.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Дети (8-17 лет) более полугода находившиеся под динамическим наблюдением после нейроонкологических заболеваний (n=67) выполняли задания на максимальный теппинг, слухо-моторную синхронизацию, заполняли опросник «Шкала оценки синдрома хронической усталости у пациентов онкологического профиля». Физиологические показатели (ритм сердца, периферическую температуру, кожную проводимость, амплитуду и частоту дыхания) регистрировали в покое и во время сенсомоторного задания.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Субшкала «Усталость, связанная со сном» положительно коррелирует со средней частотой максимального теппинга и со степенью ее замедления к концу, которая также коррелирует с общим баллом опросника. Выявлены статистически значимые корреляционные связи баллов по субшкале «Субъективные ощущения усталости» с показателями LF/HF и pNN<sub>50</sub> в покое. Амплитуда торакального дыхания положительно коррелирует с баллами «Усталости, связанной с повседневной деятельностью», «Субъективным ощущением усталости», общим баллом. Сравнение групп с низким и высоким общим баллом опросника не выявляет статистически значимых различий по фоновым показателям вариабельности ритма сердца, однако в процессе максимального теппинга показатели RMSSD и pNN<sub>50</sub> выше, а показатель нелинейного анализа ритма сердца SD2/SD1 ниже в группе с низкими баллами по опроснику.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дети с «cancer-related fatigue» имеют сниженную вариабельность ритма сердца, недостаточность парасимпатических влияний и большую истощаемость в процессе выполнения теппинг-теста. Сочетание объективных и субъективных показателей позволяет более надежно отслеживать динамику данного синдрома и реабилитационного процесса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, опухоли головного мозга, синдром хронической усталости, ритм сердца, теппинг-тест, вегетативные функции, сенсомоторные функции, опросник

**Для цитирования:** Likhomanova E.N., Kovaleva A.V. Associations of Cancer-Related Fatigue with Autonomic and Sensorimotor Functions in Children Treated for Brain Tumors: an Observational Study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (4): 60-70. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-4-60-70>

\*Для корреспонденции: Лихоманова Елена Николаевна, e-mail: [elenaln201@gmail.com](mailto:elenaln201@gmail.com)

Статья получена: 07.06.2022

Поступила после рецензирования: 13.07.2022

Статья принята к печати: 30.07.2022

# Associations of Cancer-Related Fatigue with Autonomic and Sensorimotor Functions in Children Treated for Brain Tumors: an Observational Study

Elena N. Likhomanova\*<sup>1,2</sup>, Anastasia V. Kovaleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Chekhov, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Chronic fatigue syndrome is a condition, characterized by a severe fatigue that lasts continuously for more than 6 months and has a significant negative impact on the psychophysiological functions. Cancer-related fatigue is identified as an important symptom associated with cancer, associated with autonomic dysfunction.

**AIM.** To reveal objective autonomic and neurodynamic indicators of the severity of CRF in children suffered of neuro-oncological diseases.

**MATERIAL AND METHODS.** Children (8-17 years old) who were under dynamic observation after neuro-oncological diseases for more than six months (n=67) performed maximal tapping tasks, auditory-motor synchronization, and filled out the questionnaire «The Turkish Scale for the Assessment of Fatigue in Pediatric Oncology Patients Aged 7-18». Physiological indices (heart rhythm, peripheral temperature, skin conductance, breathing amplitude and frequency) were recorded at rest and during sensorimotor task.

**RESULTS AND DISCUSSION.** The subscale “Sleep-related fatigue” positively correlates with the average frequency of maximum tapping and with the degree of its slowdown towards the end, which also correlates with the total score of the questionnaire. Statistically significant correlations of scores on the subscale “Subjective feelings of fatigue” with LF/HF and pNN50 at rest were revealed. The amplitude of thoracic respiration positively correlates with the scores of “Fatigue associated with daily activities”, “Subjective feeling of fatigue”, and the total score. Comparison of groups with a low and high total score of the questionnaire does not reveal statistically significant differences in the background indicators of heart rate variability, however, in the process of maximum tapping, the RMSSD and pNN50 indicators are higher, and the indicator of nonlinear heart rate analysis SD2/SD1 is lower in the group with low scores on the questionnaire.

**CONCLUSION.** Children with cancer-related fatigue had reduced heart rate variability, lower parasympathetic tone and greater exhaustion during the tapping test. The combination of objective and subjective indicators reflects the dynamics of cancer-related fatigue and the rehabilitation process more reliably.

**KEYWORDS:** children, brain tumor, chronic fatigue syndrome, cancer-related fatigue, tapping test, autonomic functions, sensorimotor functions, questionnaire

**For citation:** Likhomanova E.N., Kovaleva A.V. Associations of Cancer-Related Fatigue with Autonomic and Sensorimotor Functions in Children Treated for Brain Tumors: an Observational Study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (4): 60-70. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-4-60-70>

\***For correspondence:** Elena N. Likhomanova, e-mail: elenaln201@gmail.com

**Received:** Jun 07, 2022

**Revised:** Jul 13, 2022

**Accepted:** Jul 30, 2022

## ВВЕДЕНИЕ

Около 30 лет в научном сообществе обсуждается проблема синдрома хронической усталости (СХУ) [1], который характеризуется обременительным ощущением усталости, длящимся непрерывно более 6 месяцев и оказывающим значительное негативное влияние на психофизиологические функции человека [2]. Несмотря на довольно продолжительную историю изучения данного состояния, в современных зарубежных публикациях отмечается необходимость дальнейших системных исследований [3, 4]. Также подчеркивается, что усталость является частым симптомом среди различных хронических заболеваний, поэтому необходимо сформулировать новые мишени для медицинской и психосоциальной терапии и реабилитации [5]. СХУ исследуется преимущественно среди взрослых, например, в связи со снижением когнитивных функций [6], но даже у взрослых уделяется мало внимания психомоторным (в частности, сенсомоторным) функциям, которые

могут являться одним из объективных индикаторов этого состояния [7]. Исследования хронической усталости у детей и подростков достаточно редки и касаются преимущественно психометрической оценки по субъективным шкалам различных опросников [8].

Усталость в целом и СХУ в частности являются одним из ключевых побочных эффектов комплексного лечения онкологических заболеваний как до и во время терапии, так и после ее завершения [3, 4]. Ощущение усталости связано со многими параметрами качества жизни: мобильностью и физической активностью, автономностью, жильем, жизненными привычками и эмоциональной сферой [3, 9]. При этом психологические последствия лечения онкологических заболеваний и, в связи с этим, развития СХУ еще крайне мало изучены и с трудом поддаются анализу и пониманию [10].

Таким образом, описанные в литературе результаты исследований симптомов и патогенеза синдрома хронической усталости у неврологически здоровых

взрослых, реже у детей, а также исследований усталости у детей и взрослых, переживших онкологическое заболевание (cancer-related fatigue, CRF) свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этого состояния [3, 4, 11].

Первая попытка исследования CRF, от которого страдают дети, включала интервьюирование самих детей, их родителей и медицинского персонала [12]. В последствии была создана турецкая шкала оценки синдрома хронической усталости для пациентов детского и подросткового возраста [13, 14], которая позже была адаптирована для российской выборки [15].

Несмотря на то, что наличие или отсутствие СХУ оценивается по субъективным жалобам самих пациентов (и/или их ответственных взрослых), это состояние имеет ряд проявлений на объективном уровне. В частности, известно, что дисбаланс в вегетативной регуляции может играть существенную роль в формировании усталости, связанной с онкологическим заболеванием [16]. Дисбаланс в регуляторных механизмах наиболее явно отражается в показателях вариабельности ритма сердца (BPC). Как правило, СХУ связывают со снижением BPC как в популяции условно здоровых людей [17], так и у пациентов, переживших онкологическое заболевание [18].

Отдельно стоит описать проблемы со сном, которые наблюдаются у детей, переживших онкологические заболевания, и у их сиблингов. Усталость часто связана с трудностями сна, при этом нередко наблюдаются различные поведенческие проблемы: чрезмерная сонливость, медлительность, или, наоборот, чувствительность к сенсорным раздражителям, гиперактивность. Нарушения сна могут приводить к когнитивным нарушениям и проблемам общей адаптации (в том числе к тревоге и сниженному настроению). Это характерно как для младенцев, так и для детей более старшего возраста и взрослых [19]. Проблемы со сном очень часто преследуют онкологических пациентов. Так, в исследовании Santoso et al, показано, что 40% взрослых, переживших рак шеи и головы, отмечают после лечения бессонницу, а 32% людей, напротив, высокую сонливость. Данные осложнения часто наблюдаются у пациентов на всех трех этапах болезни: до, во время и после лечения [20]. Нарушения сна снижают качество жизни и у больных детей, а также у выживших после лечения и доживших до взрослого возраста [19].

Таким образом, актуальность данного исследования определяется растущим интересом мирового сообщества к проблеме хронической усталости, потребностью в повышении качества жизни и работоспособности детей, успешно перенесших лечение по поводу опухоли головного мозга (ОГМ), которые снижаются при хронической усталости, а также поиском объективных физиологических проявлений этого состояния.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск объективных (вегетативных и сенсомоторных) показателей выраженности синдрома хронической усталости у детей, перенесших ОГМ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

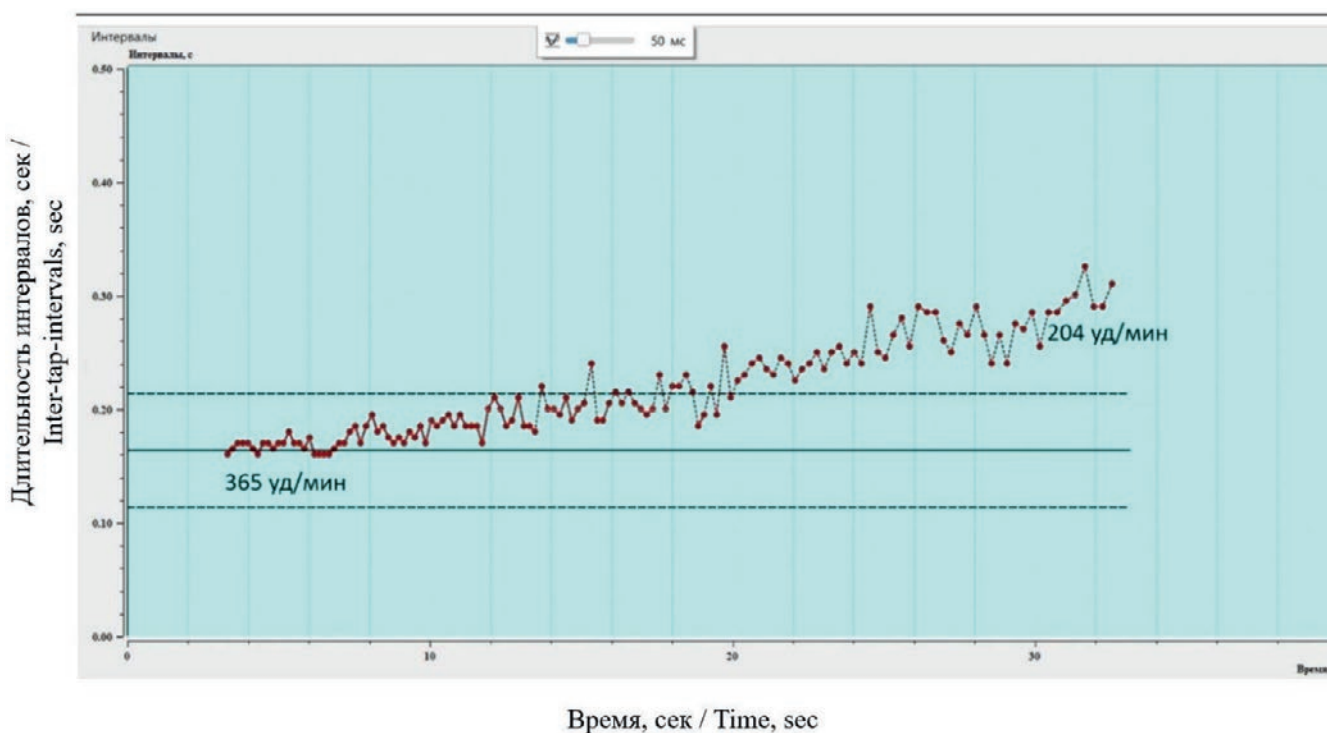
Для исследования отбирались дети, пережившие нейроонкологические заболевания и находящиеся на динамическом наблюдении минимум 5 месяцев, в возрасте от 8 до 17 лет, которые были в состоянии усвоить инструкцию (т.е. самостоятельно прочитать и ответить на вопросы, оценив свое физическое и психоэмоциональное состояние по шкале от 1 до 5, а также выполнить предложенные задания). Детям и их сопровождающим были подробно описаны процедура исследования, его цели и риски, были даны ответы на интересующие вопросы. После этого участники исследования (старше 14 лет) или их ответственные взрослые (детей, которым меньше 14 лет) заполняли добровольное информированное согласие.

В исследовании приняло участие 67 детей: 36 девочек (средний возраст составил  $12,7 \pm 2,9$  лет) и 31 мальчик (средний возраст –  $13,1 \pm 3,05$  лет). Среди них были дети со следующими типами опухолей: медуллобластома ( $n=37$ ), астроцитомы ( $n=15$ ), эпендимомы ( $n=7$ ), гермингиомы ( $n=3$ ), глиомы ( $n=2$ ), ганглиомы, ксантоастроцитомы, пинеобластома (по одному ребенку). Средний срок ремиссии составил  $43 \pm 37$  месяцев (от 5 до 139). Очно в школе училось 32 участника исследования, на домашнем обучении находились 29 человек, дистанционно обучалось 4 человека и двое на момент исследования нигде не обучались (т.к. их исследование проводилось в летнее время, когда они уже закончили школу, но еще не приступили к обучению в колледже или вузе; до этого они находились на домашнем обучении). Среди участников были как праворукие ( $n=48$ ), так и леворукие ( $n=19$ ). Исследование проводилось на русском языке, которым все участники владели свободно. Базой исследования является ЛРНЦ «Русское поле» (Московская область, г. Чехов).

В исследовании использовалось следующее оборудование и методики: аппаратно-программный комплекс сенсомоторной ритмографии [21], полиграф «ThoughtTechnology» (Канада) и адаптированный турецкий психологический опросник для детского и подросткового возраста «Шкала оценки синдрома хронической усталости у пациентов онкологического профиля» [15].

На сенсомоторном ритмографе дети выполняли задание на максимальный теппинг. Для этого участнику нужно было стучать ведущей рукой по перкуSSIONному модулю (пэду) с максимально возможной скоростью в течение 30 секунд. Далее вычислялись следующие показатели: средняя частота ударов за 30 секунд и ее стандартное отклонение, средняя длительность интервалов между ударами за 30 секунд и ее стандартное отклонение.

Дети с одинаковой средней частотой могут иметь совершенно различную динамику выполнения. Так, в примере на рисунке 1 можно видеть замедление к концу задания на 44%.



**Рис. 1.** Пример выполнения тейпинг-теста с выраженным замедлением к концу задания  
**Fig. 1.** An example of the tapping test with expressed slowdown towards the end of the task

В связи с этим, в качестве показателя утомляемости, истощения во время выполнения задания на максимальный тейпинг было взято значение разницы между длительностью интервалов между ударами в течение последних 10 секунд ( $T_2$ ) и в течение первых 10 секунд ( $T_1$ ):  $\Delta T = T_2 - T_1$

Кроме того, оценивалась способность детей к слухо-моторной синхронизации со звуками компьютерного метронома, подаваемого через наушники. Звуки разной частоты (30, 40, 60, 90, 120, 150 и 180 уд/мин) подавались в рандомизированном порядке, вычислялся показатель вариации интервалов между ударами ребенка.

Запись физиологических параметров производилась в исходном (фоновом) состоянии (3 минуты с открытыми глазами), а также параллельно с выполнением задания на максимальный тейпинг. После обработки «сырых» записей вычислялись показатели вариальности ритма сердца, периферическая температура, кожная проводимость, амплитуда и частота грудного и брюшного дыхания.

Датчики пульсовой волны (фотоплетизмограммы), периферической температуры, кожной проводимости крепились на пальцах субдоминантной руки. Пневмографические датчики в виде эластичных поясов надевались на область грудной клетки (для регистрации верхней, грудной, торакальной составляющей дыхания) и область живота (для регистрации нижней, брюшной, абдоминальной составляющей дыхания).

До или после экспериментального этапа (в свободное от процедур время) участники исследования и их ответственные взрослые в комфортных условиях заполняли опросник. Предлагаемый опросник состоит из 2 анкет, в каждой из которой 27 одинаковых вопросов. Каждая анкета предлагается как ребенку (ощущающему), так и сопровождающему (наблюдающему).

Опросник содержит 3 шкалы – «Усталость, связанная с повседневной деятельностью» (УПД; «fatigue associated with actions», FAA), «Субъективное ощущение усталости» (COU; «fatigue as feeling», FF), «Усталость, связанная со сном» (УСС; «fatigue associated with sleep difficulties», FSD) – и имеет общий суммарный балл, определяющий наличие или отсутствие синдрома хронической усталости (референтное значение – 60 баллов).

На основании общего количества баллов были выделены две группы: с выраженным СХУ ( $\geq 60$  баллов), и без выраженного СХУ ( $< 60$  баллов). Анкеты заполнялись ребенком и сопровождающим самостоятельно и независимо друг от друга. В данном исследовании использовались только результаты детской версии опросника.

Все исследование занимало от 30 до 60 минут в зависимости от индивидуальной скорости выполнения. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 12 (StatSoft).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку качество выполнения заданий на слухо-моторную синхронизацию и тейпинг-теста у многих детей было невысоким, исходные записи интервалов между ударами проверялись сначала вручную (на предмет пропущенных или слишком слабых ударов), а затем вычисленные результаты (средние значения длительностей интервалов, их вариация) подвергались проверке алгоритмом на выявление «выбросов» (outlier detection, Statistica 12). Только после такой предварительной обработки производился статистический анализ: вычисление коэффициентов корреляций между баллами по опроснику на СХУ и сенсомоторными и вегетативными показателями.

Во всей выборке в целом был проведен анализ корреляционных связей между количеством баллов по

шкалам опросника на СХУ и измеренными сенсомоторными и вегетативными показателями, а также с возрастом детей и сроками ремиссии. Можно отметить тенденцию более старших детей замечать у себя более выраженные симптомы СХУ по шкале «субъективные

ощущения», хотя статистически значимых значений коэффициенты корреляций не достигли. Со сроками ремиссии значимых корреляций также не выявлено (табл.1).

**Таблица 1.** Коэффициенты корреляции Пирсона баллов по шкалам опросника с возрастом, сроками ремиссии и результатами выполнения задания на максимальный теппинг

**Table 1.** Pearson correlation coefficients between the questionnaire's scales and age, terms of remission and the results of maximum tapping

	Период ремиссии / Term of remission	Возраст / Age	Средняя частота ударов / Mean beats' frequency	Степень отклонения средней частоты ударов / SD of mean beats' frequency	Степень замедления к концу задания / Deceleration rate at the end
УПД / FAA	0,014	0,162	-0,001	0,051	0,263
СОУ / FF	0,121	0,224	0,158	-0,001	0,231
УСС / FSD	0,194	0,186	0,276*	0,133	0,282*
Общий балл / Total score	0,079	0,213	0,131	0,074	0,306*

**Примечание:** \* – статистически значимые значения коэффициентов корреляции,  $p < 0,05$

**Note:** \* – statistically significant values of correlation coefficients,  $p < 0.05$

Выявлены значимые положительные корреляции количества баллов по шкале «Усталость, связанная со сном» со средней частотой максимального теппинга ( $r=0.276$ ) и со степенью замедления частоты ударов к концу задания ( $r=0.282$ ). Также со степенью замедления ударов выявлены значимые корреляции у общего балла по опроснику ( $r=0.306$ ).

Значимых корреляций устойчивости удержания ритмов заданной частоты с выраженностью СХУ не выявлено ни для одной из предъявленных частот.

Среди вегетативных показателей в состоянии покоя корреляционные связи баллов по шкале «Субъективные ощущения усталости» опросника получены для отношения LF/HF ( $r=0.261$ ) и  $pNN_{50}$  ( $r=-0.284$ ) (табл. 2), то есть более высокие баллы по данной шкале наблюдались у детей с более высокими значениями LF/HF в спектре ритма сердца и более низким числом кардиоинтервалов, отличающихся друг от друга по длительности более чем на 50 мс ( $pNN_{50}$ ), что означает более низкую вариабельность ритма сердца.

**Таблица 2.** Коэффициенты корреляции Пирсона баллов по шкалам опросника с некоторыми показателями состояния сердечно-сосудистой системы в покое

**Table 2.** Pearson correlation coefficients between the questionnaire's scales and some indicators of the cardiovascular system at rest

	ФПГ / PPG	ЧСС / HR	Степень отклонения ЧСС / HR SD	SDRR	VLF %	LF %	HF %	LF / HF	$pNN_{50}$
УПД / FAA	-0,016	0,181	0,020	-0,104	0,012	0,018	0,015	0,089	-0,233
СОУ / FF	0,030	0,123	0,016	-0,153	0,125	0,203	-0,186	0,261*	-0,284*
УСС / FSD	-0,001	-0,052	0,021	-0,113	-0,080	0,081	0,053	0,164	-0,088
Общий балл / Total score	0,017	0,122	0,029	-0,135	0,026	0,107	-0,043	0,186	-0,241

**Примечание:** \* – статистически значимые значения коэффициентов корреляции ( $p < 0,05$ )

**Note:** \* – statistically significant values of correlation coefficients,  $p < 0.05$

Среди остальных измеренных вегетативных показателей положительные значимые корреляции с баллами по опроснику выявлены для амплитуды торакальной (верхней) составляющей дыхания: с баллами по шкале «Усталость, связанная с повседневной деятельностью» ( $r=0.268$ ) и «Субъективное ощущение усталости»

( $r=0.387$ ), а также по общему баллу ( $r=0.322$ ) (табл. 3). Более выраженные симптомы усталости по этим шкалам наблюдаются у детей с большим вкладом грудного типа дыхания. При этом в среднем во всей выборке наблюдалось незначительное преобладание брюшного типа дыхания над грудным.

**Таблица 3.** Коэффициенты корреляции Пирсона баллов по шкалам опросника с некоторыми показателями вегетативных показателей (ЧДД – частота дыхательных движений)**Table 3.** Pearson correlation coefficients between the questionnaire's scales and some autonomic indicators (RR – respiration rate)

	Кожная провод. / Skin cond.	Температура / Temperature	ЧДД / RR	Ампл. абдом. дых. / Ampl. abdom. breath	Ампл. торак. дых. / Ampl. Thor. Breath	Абдом./Торак. / Abdom./Thor.
УПД / FAA	-0,106	0,036	-0,045	0,131	0,268*	-0,059
СОУ / FF	-0,167	0,147	-0,178	0,104	0,387*	-0,153
УСС / FSD	-0,078	0,061	-0,054	0,162	0,148	0,054
Общий балл / Total score	-0,126	0,094	-0,092	0,141	0,322*	-0,081

**Примечание:** \* – статистически значимые значения коэффициентов корреляции ( $p < 0,05$ )

**Note:** \* – statistically significant values of correlation coefficients,  $p < 0.05$

Для дальнейшего анализа все обследованные дети были разделены на две подгруппы в соответствии с результатами заполнения опросника: более 60 баллов включительно – есть выраженный синдром хрониче-

ской усталости (СХУ+), менее 60 баллов – нет выраженного СХУ (СХУ-). Результаты выполнения ими теппинг-теста представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Описательные статистики для показателей максимального теппинга у детей из групп СХУ+ и СХУ-**Table 4.** Descriptive statistics of maximum tapping in children from CRF+ and CRF- groups

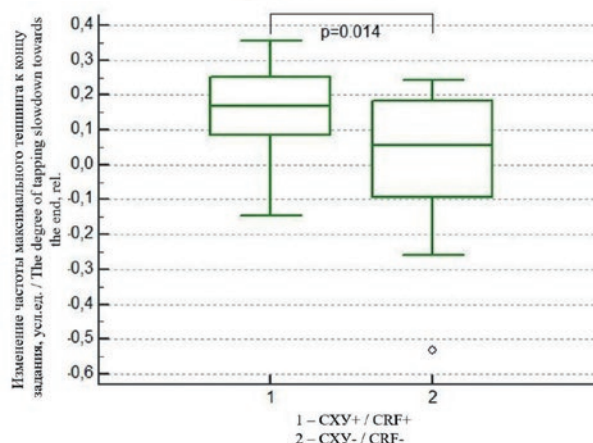
	Группа / Group	N	Среднее / Mean	Ст.откл. / SD	Медиана / Median	25%	75%
Длительность интервалов, сек / Interval duration, sec	СХУ+/ CRF+	39	0.231	0.065	0.212	0.198	0.249
	СХУ-/ CRF-	28	0.271	0.097	0.220	0.207	0.306
Степень отклонения длительности интервалов, сек / SD of interval duration, sec	СХУ+/ CRF+	39	0.035	0.023	0.028	0.020	0.042
	СХУ-/ CRF-	28	0.036	0.023	0.030	0.021	0.047
Частота ударов, уд/мин / Beat frequency, beat/min	СХУ+/ CRF+	39	274.46	47.74	287.0	248.3	305.8
	СХУ-/ CRF-	28	244.89	65.49	273.0	200.0	302.0
Степень замедления к концу, отн.ед. / Deceleration rate towards the end, rel. unit	СХУ+/ CRF+	27	0.234	0.151	0.197	0.100	0.340
	СХУ-/ CRF-	19	0.154	0.093	0.163	0.071	0.231

**Примечание:** статистически значимое различие выделено жирным шрифтом

**Note:** statistically significant difference in bold

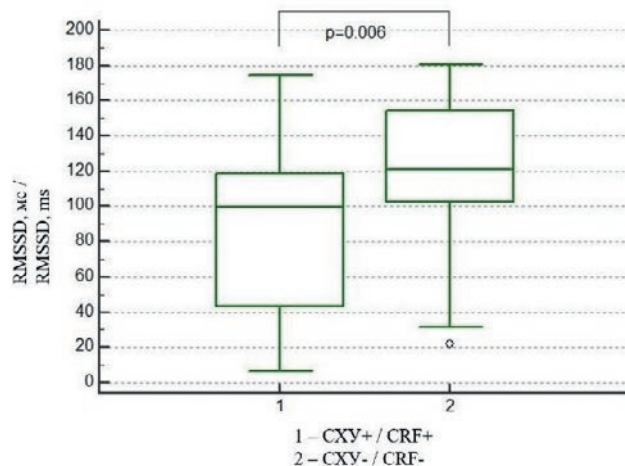
Максимальная частота ударов у детей колебалась от 100 до 366 ударов в минуту. По средним значениям и стандартному отклонению длительности интервалов между ударами и частоте самих ударов при максимальном теппинге статистически значимых различий между группами СХУ- и СХУ+ не выявлено. При этом, если сравнить показатель относительных значений

разницы между первыми и последними 10 секундами максимального теппинга, то выявляются статистически значимые различия, демонстрирующие большее замедление (увеличение длительности интервалов между ударами) к концу задания в группе СХУ+ ( $p=0.014$ , тест Краскела-Уоллиса).

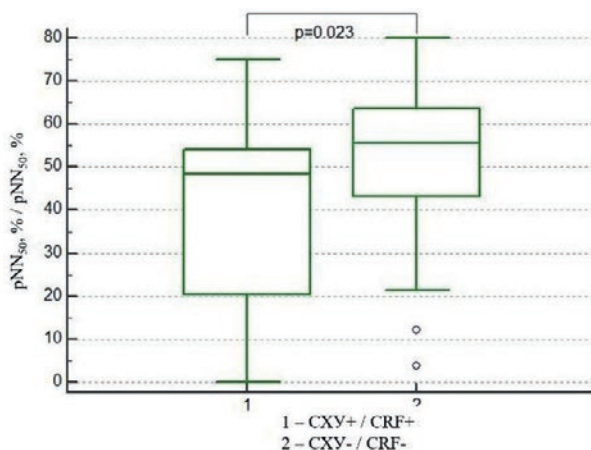
**Рис. 2.** Однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса показателя изменения частоты максимального теппинга к концу задания в группах СХУ+ и СХУ-**Fig. 2.** Kruskal-Wallis one-way analysis of variance the degree of tapping slowdown towards the end in CRF+ and CRF- groups

Сравнение групп с наличием или отсутствием СХУ (по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса) не выявляет статистически значимых различий между ними по фоновым показателям ВРС. Что касается ВРС во время выполнения задания на максимальный теппинг, то, поскольку оно длилось 30 секунд, оценивать возможно только некоторые из показателей ритма сердца

на таких коротких временных интервалах, а именно RMSSD, RR, pNN<sub>50</sub>, ЧСС, некоторые показатели нелинейного метода анализа [22, 23]. Группы детей с наличием и отсутствием СХУ различались по показателям RMSSD и pNN<sub>50</sub> в процессе выполнения задания на максимальный теппинг: оба эти показателя вариабельности ритма сердца были выше в группе без СХУ (СХУ-) (рис. 3, 4).



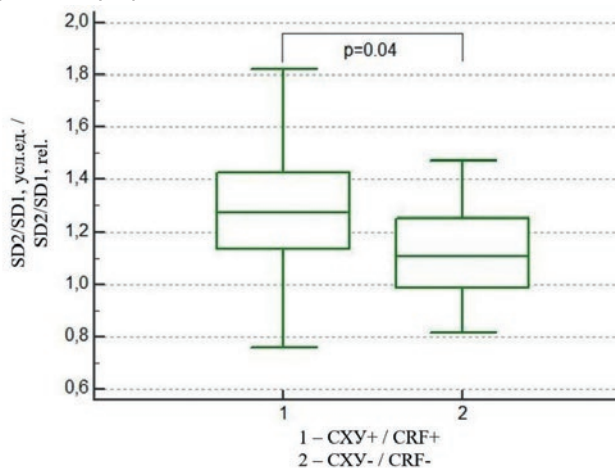
**Рис. 3.** Однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для показателя RMSSD в группах СХУ+ и СХУ-  
**Fig. 3.** Kruskal-Wallis one-way analysis of variance for RMSSD in CRF+ and CRF- groups



**Рис. 4.** Однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для показателя pNN<sub>50</sub> в группах СХУ+ и СХУ-  
**Fig. 4.** Kruskal-Wallis one-way analysis of variance for pNN<sub>50</sub> in CRF+ and CRF- groups

Кроме того, значимо различается между двумя группами показатель SD2/SD1 (рис.5). Этот показатель вычисляется в результате построения графика-«облака»

Пуанкаре как соотношение длины (SD2) и ширины (SD1), что отражает временную динамику длительностей последовательных RR-интервалов [24].



**Рис. 5.** Однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для показателя SD2/SD1 в группах СХУ+ и СХУ-  
**Fig. 5.** Kruskal-Wallis one-way analysis of variance for SD2/SD1 in CRF+ and CRF- groups

В нашем исследовании оценивались сенсомоторные функции и вегетативные показатели у детей, перенесших нейроонкологическое заболевание, имеющих и не имеющих СХУ. Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности СХУ (количеством баллов в опроснике), частотой максимального теппинга и со степенью замедления к концу выполнения задания. Причем наиболее выраженные связи оказались со шкалой, отражающей усталость, связанную со сном. Данные результаты позволяют говорить о том, что дети с более ощутимым СХУ (в особенности с выраженными нарушениями сна) демонстрируют, с одной стороны, высокую среднюю частоту ударов, но при этом более сильное истощение, неспособность удерживать заданный исходно высокий темп. Это может отражать преобладание возбуждения над торможением, но при этом низкую силу нервной системы таких детей, быстрое расходование небольшого количества ресурсов [24, 25].

Кроме того, выявлены значимые корреляционные связи баллов по опроснику на СХУ с некоторыми фоновыми вегетативными показателями. Так, более высокие значения по опроснику предполагают более высокие значения отношения LF/HF и более низкие значения показателей  $pNN_{50}$ . Полученные связи позволяют предполагать, что у детей с более выраженным СХУ может наблюдаться ослабление парасимпатических влияний на ритм сердца, что выражается в снижении variability ритма сердца (по показателю  $pNN_{50}$ ) и росте такого показателя спектрального анализа, как LF/HF.

Данные авторов согласуются с исследованиями, в которых было показано снижение ВРС при СХУ [17, 27]. Так, в работе Escorihuela R.M. et al выявлены значимые корреляции между баллами по опроснику на СХУ и показателями временного и спектрального анализа ритма сердца (со средней длительностью RR-интервалов, RMSSD и HFnu) у пациентов с СХУ/миалгическим энцефаломиелитом, но не в группе контроля [17]. Низкие значения ВРС, как правило, означают низкий тонус парасимпатического отдела ВНС. В метаанализе Tak et al. показано, что у здоровых людей избыточная активность симпатического отдела и недостаточная активность парасимпатического связаны с усталостью [27].

Аналогичные взаимосвязи выявляются и среди онкологических пациентов. У взрослых, переживших рак молочной железы, отмечается наличие вегетативной дисфункции как в процессе, так и после лечения [28], а также снижение ВРС в покое и в ответ на социальные стрессовые факторы [29].

Также дети были разделены на 2 подгруппы по результатам заполнения опросника: дети с выраженным СХУ (СХУ+, более 60 баллов) и дети без него (СХУ-, менее 60 баллов). Оказалось, что задания на слухомоторную синхронизацию все дети выполняют примерно одинаково, а в результативности задания на максимальный теппинг наблюдаются статистически значимые различия: дети, у которых есть СХУ, демонстрируют более сильное замедление к концу задания по сравнению с теми, у кого это состояние не выражено, что согласуется с выявленными корреляционными связями.

По фоновым вегетативным показателям значимых различий между группами выявлено не было, однако, обна-

ружены различия в вегетативных показателях во время выполнения задания на максимальный теппинг. Так, у детей группы СХУ+ при максимальном теппинге ниже значения таких показателей временного анализа ВРС, как RMSSD и  $pNN_{50}$ , которые являются надежными индикаторами variability ритма сердца, валидными на ультракоротких временных интервалах записи [22, 23].

Из показателей нелинейного анализа (параметры графика Пуанкаре) у детей с выраженным СХУ была ниже величина отношения SD2/SD1 (за счет уменьшения вклада SD1). SD1 обычно интерпретируют как показатель кратковременных измерений ВРС, преимущественно вызванных дыхательной синусовой аритмией, SD2 отражает долговременные измерения ВРС, а их соотношение (SD2/SD1) является, таким образом, показателем баланса между долговременными и кратковременными колебаниями ВРС [24]. Если отношение SD2/SD1 больше единицы (то есть SD2 > SD1), то можно говорить о преобладании симпатических влияний, а если меньше 1, то либо наблюдается рост парасимпатических, либо уменьшается доля симпатических влияний на ритм сердца [30].

Итак, при анализе графика Пуанкаре параметр SD2 связывают в большей степени с симпатическими, а SD1 – с парасимпатическими влияниями на ритм сердца. В выборке авторов дети, демонстрирующие выраженный СХУ по субъективным симптомам, отличались большими значениями SD2/SD1 и соответственно меньшим вкладом SD1 ( $p=0.006$ ) во время выполнения задания на максимальный теппинг, то есть сдвигом вегетативного баланса в сторону усиления симпатического и/или снижения парасимпатического тонуса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты сравнения двух подгрупп по вегетативным показателям говорят о том, что дети с СХУ имеют сниженную variability ритма сердца в процессе выполнения теппинг-теста. Описанные выше корреляционные связи результатов опросника с фоновыми вегетативными показателями позволяют предполагать также более низкую ВРС при выраженном СХУ и в состоянии покоя. Можно предположить, что снижение ВРС, вероятнее всего, обусловлено недостаточностью парасимпатических влияний. Несмотря на то, что связь между выраженностью СХУ и ВРС выявлена как в покое, так и во время выполнения теппинг-теста, очевидно, что подобные различия наиболее отчетливо проявляются в процессе деятельности, причем деятельности напряженной, поскольку при задании на слухомоторную синхронизацию с ритмами заданной частоты различий выявлено не было.

Сочетание субъективных параметров опросника и объективных сенсомоторных и вегетативных показателей позволяет более надежно отслеживать динамику состояния детей, переживших нейроонкологическое заболевание и страдающих от хронической усталости (cancer-related fatigue), в течение реабилитационного процесса. Кроме того, иногда применение опросника затруднительно (например, при сниженных когнитивных функциях и способности к рефлексии). В этих случаях логично опираться на выявленные показатели теппинг-теста и variability ритма сердца.



**ДОПОЛНИТЕЛЬНО****Информация об авторах:**

**Лихоманова Елена Николаевна**, специалист научной группы «Системной психофизиологии» лаборатории «Физиологии функциональных состояний человека», Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина; медицинский психолог Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.

E-mail: elenaln201@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7639-1576>

**Ковалева Анастасия Владимировна**, кандидат биологических наук, руководитель научной группы «Системной психофизиологии» лаборатории «Физиологии функциональных состояний человека»; Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

E-mail: a.kovaleva@nphys.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7377-3408>

**Вклад авторов:**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом:

Лихоманова Е.Н. – разработка дизайна исследования, подбор пациентов, сбор и обработка сырых данных, подбор литературы, обобщение данных и написание статьи;

Ковалева А.В. – редактирование дизайна исследования, обработка сырых данных, статистическая обработка данных, подбор литературы, обобщение данных и написание статьи.

**Источник финансирования:**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Благодарности:**

Авторы выражают благодарность А.А. Девятериковой за адаптацию опросника «The Turkish Scale for the Assessment of Fatigue in Pediatric Oncology Patients Aged 7-18» на русском языке и К.А. Гущиной за помощь в сборе «сырых» данных.

**Конфликт интересов:**

Авторы декларируют отсутствие других явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическое утверждение:**

Протокол № 8э/16-17 заседания Локального этического комитета при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» ЛРНЦ «Русское поле» от 27.10.2017 г. НИР проводилась в соответствии с протоколом исследования, с информированием пациента о проведении исследования и подписания информированного согласия, с ведением индивидуальной регистрационной карты, листа учета побочных явлений.

**ADDITIONAL INFORMATION****Information about the authors:**

**Elena N. Likhomanova**, Specialist, Psychophysiology Research Group of the Lab of the Human Functional States, Anokhin Research Institute of Normal Physiology; Clinical Psychologist of the Therapeutic and Rehabilitation Research Center « Russkoye Pole», Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

E-mail: elenaln201@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7639-1576>

**Anastasia V. Kovaleva**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Psychophysiology Research Group (Lab of the Human Functional States), Anokhin Research Institute of Normal Physiology.

E-mail: a.kovaleva@nphys.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7377-3408>

**Authors' contributions:**

All authors confirm their authorship according to the ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Special contribution:

Likhomanova E.N. – Study design development, patient recruitment, raw data collection and processing, literature selection, data synthesis and article writing;

Kovaleva A.V. – study design editing, raw data processing, statistical data processing, literature selection, data synthesis and article writing.

**Funding Source:**

This study was not supported by any external sources of funding.

**Acknowledgements:** The authors are grateful to Alyona A. Deviaterikova for «The Turkish Scale for the Assessment of Fatigue in Pediatric Oncology Patients Aged 7-18» adaptation; we also thank Ksenia A. Guschina for her help in data collection process.

**Disclosure:**

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Ethics Approval:**

Research Protocol No. 8э/16-17 of the Local Ethics Committee of the Rogachev Clinical Rehabilitation Research Center for Patients in Remission “Russkoye Pole”, dated Oct 27, 2017. This research was conducted in accordance with the protocol, with informing the patient about the research and signing of the informed consent, with the maintenance of an individual registration card, a list of side effects.

**Список литературы/References**

- Komaroff A.L. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 2019; 322(6): 499-500. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8312>
- Lim E.J., Ahn Y.C., Jang E.S. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine*. 2020; 18(1): 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>
- Ho K.Y., Li W.H., Lam K.W.K. et al. Relationships among fatigue, physical activity, depressive symptoms, and quality of life in Chinese children and adolescents surviving cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2019; (38): 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.11.007>
- Schmidt M.E., Hermann S., Arndt V., Steindorf K. Prevalence and severity of long-term physical, emotional, and cognitive fatigue across 15 different cancer entities. *Cancer Medicine*. 2020; 9(21): 8053-8061. <https://doi.org/10.1002/cam4.3413>
- Nap-van der Vlist M.M., Dalmeijer G.W., Grootenhuis M.A. et al. Fatigue in childhood chronic disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(11): 1090-1095. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-316782>
- Smith A. Cognitive impairments in Chronic Fatigue Syndrome Patients: Choice reaction time, encoding of new information, response organisation and selective attention. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2022; 8(4): 27-36.
- Rasouli O., Gotaas M.E., Stensdotter A.K. et al. Neuropsychological dysfunction in chronic fatigue syndrome and the relation between objective and subjective findings. *Neuropsychology*. 2019; 33(5): 658 p. <https://doi.org/10.1037/neu0000550>
- Sommer A., Grothus S., Grochowska K. et al. Assessing fatigue in children and adolescents: Psychometric validation of the German version of the PROMIS® Pediatric Short Form v2. 0-Fatigue 10a in school children and pediatric chronic pain patients. *Quality of Life Research*. 2022; 31(4): 1257-1266. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-03032-8>
- Sevgili S., Sahin S., Akel B. S. Examination of Fatigue, Well-Being and Life Habits in Children with Cancer Diagnosis. *Bezmialem Science*. 2021; 9(4): 439-450. <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2020.4394>
- Berger C., Demoor-Goldschmidt C. Models of Long-Term Follow-up for Cancer Patients: From Children to Adults, from Simple to Multi-Modal. *Survivorship Care for Cancer Patients*. 2021: 61-70. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-78648-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-78648-9_5)
- Penson A., van Deuren S., Bronkhorst E. et al. Methodology of the DCCSS later fatigue study: a model to investigate chronic fatigue in long-term survivors of childhood cancer. *BMC Medical Research Methodology*. 2021; 21(1): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01298-7>
- Winningham M., Nail L., Burke B. et al. Fatigue and the cancer experience: The state of the knowledge. *Oncology Nursing Forum*. 1994; (21): 23-36.
- Bektas M., Kudubes A.A. Developing scales for the assessment of fatigue in Turkish pediatric oncology patients aged 13-18 and their parents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(22): 9891-9898. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9891>
- Kudubes A.A., Bektas M., Ugur O. Developing a scale for the assessment of fatigue in pediatric oncology patients aged 7-12 for children and parents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 15(23): 10199-10207. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.23.10199>
- Deviaterikova A.A., Kasatkin V.V., Velichovsky B.B. The Validity and Reliability of the Turkish Scale for the Assessment of Fatigue in Pediatric Oncology Patients Aged 7-18 in Russia. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2021; 14(1): 39-48. <https://doi.org/10.11621/pir.2021.0104>
- Nelson M.J., Bahl J.S., Buckley J.D. et al. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(43). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017600>
- Escorihuela R.M., Capdevila L., Castro J.R. et al. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine*. 2020; 18(1): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02184-z>
- 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 psychological markers. *Psychiatry Investigation*. 2019; 16(1): 71 p. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.10.26>
- Sheikh I.N., Roth M., Stavinoha P.L. Prevalence of Sleep Disturbances in Pediatric Cancer Patients and Their Diagnosis and Management. *Children*. 2021; 8(12): 1100 p. <https://doi.org/10.3390/children8121100>
- Santoso A.M., Jansen F., de Vries R. et al. Prevalence of sleep disturbances among head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2019; (47): 62-73. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.06.003>
- Ковалева А.В., Анисимов В.Н., Красноперов А.В. Точная количественная оценка слухомоторной синхронизации у детей и взрослых с помощью программно-аппаратного комплекса сенсоримоторной ритмографии. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2019; 153(3): 24-31. [Kovaleva A.V., Anisimov V.N., Krasnoperov A.V., Turnaev V.M., Vykhodets I.T., Kasatkin V.N. Precise Assessment of Auditory Motor Synchronization in Children and Adults with Hardware-Software Complex of Sensorimotor Rhythmography. *Lečebnáá fizkultura i sportivnáá medicina*. 2019; 153(3): 24-31]
- McNames J., Aboy M. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2006; 44(9): 747-756. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0097-2>
- Nussinovitsh U., Elishkevitz K.P., Kaminer K. et al. The efficiency of 10 second resting heart rate for the evaluation of short term heart rate variability indices. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34(11): 1498-1502. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03178.x>
- Tayel M.B., AlSaba E.I. Poincaré plot for heart rate variability. *International Journal of Biomedical and Biological Engineering*. 2015; 9(9): 708-711. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1109321>
- Himelfarb M., Shatkin J.P. Pediatric insomnia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2021; 30(1): 117-129. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.08.004>
- Pfaff A., Jud A., Schlarb A. Systematic review on the association between sleep-related hyperarousal and child maltreatment. *Sleep Medicine*. 2021; (84): 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.041>
- Tak L.M., Riese H., de Bock G.H. et al. As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. *Biological Psychology*. 2009; 82(2): 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.05.002>
- Lakoski S.G., Jones L.W., Krone R.J. et al. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *American Heart Journal*. 2015; 170(2): 231-141. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.05.014>

29. Fagundes C.P., Murray D.M., Hwang B.S. et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(8): 1137-1147. <https://doi.org/10.1016/j.psneuen.2011.02.005>
30. Lo P.C., Tsai P.H., Kang H.J., Tian W.J.M. Cardiorespiratory and autonomic-nervous-system functioning of drug abusers treated by Zen meditation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2019; 9(3): 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.01.005>

