

УДК: 616.379-008.64+616.61-008.64:615.825

**ВЛИЯНИЕ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ДИНАМИКУ
КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2
ТИПА НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ***Даминова Лола Турғунпулатовна д.м.н., профессор,**Муминова Ситорахон Улуғбековна к.м.н.,**Насирова Хуршида Кудратуллаевна д.м.н.,**Мирзаева Умида Захидовна к.м.н.,**Халимова Наргиза Юсуфовна к.м.н.*

Ташкентский государственный медицинский университет

Тошкент, Узбекистан

Аннотация

Цель исследования: оценить влияние дозированной интрадиализной физической нагрузки

(ИФН) на динамику кардиоспецифических биомаркеров и функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих программный гемодиализ (ГД), с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Материалы и методы: В исследование включены 66 больных СД2 на программном ГД с неудовлетворительным гликемическим контролем. Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы по 33 человека: группу стандартного ГД и группу ГД с дозированной ИФН. Уровни МНУП, КФК-МВ и тропонина-Т, а также эхокардиографические показатели оценивали до начала ГД, на 60–90-й минуте и после завершения процедуры.

Результаты: При стандартном ГД к окончанию процедуры прирост уровня тропонина-Т составил $+868,8 \pm 80,9\%$, тогда как в группе с ИФН — $+714,9 \pm 68,0\%$ ($p < 0,001$). Фракция выброса левого желудочка при стандартном ГД снизилась на $26,6 \pm 1,9\%$, в то время как при применении ИФН снижение составило $9,7 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$).

Заключение: Дозированная ИФН во время сеанса ГД статистически значимо уменьшает выраженность интрадиализного кардиального стресса и ограничивает снижение систолической функции левого желудочка у больных СД2 на программном ГД с неудовлетворительным гликемическим контролем.

Ключевые слова: тропонин-Т, мозговой натрийуретический пептид, КФК-МВ, фракция выброса левого желудочка, кардиальный стресс, сердечно-сосудистый риск.

Annotatsiya

Tadqiqot maqsadi: Glikemik nazorati qoniqarsiz bo'lgan, dasturli gemodializ (GD) olayotgan 2-tip qandli diabet (QD2) bilan og'rgan bemorlarda dozalangan intradializ jismoniy yuklamaning (IJY) kardiospetsifik biomarkerlar dinamikasi va miokardning funksional holatiga ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar: Tadqiqotga glikemik nazorati qoniqarsiz bo'lgan, dasturli GD olayotgan QD2 bilan og'rgan 66 nafar bemor kiritildi. Bemorlar 33 nafardan iborat ikkita taqqoslanadigan guruhga randomizatsiya qilindi: standart GD guruhi va dozalangan IJY bilan GD guruhi. MNUP, KFK-MB va troponin-T darajalari, shuningdek exokardiografik ko'rsatkichlar GD boshlanishidan oldin, 60–90-daqiqada va muolaja yakunlangandan keyin baholandi.

Natijalar: Standart GD guruhida muolaja yakuniga kelib troponin-T darajasining o'sishi $+868,8 \pm 80,9\%$ ni tashkil etgan bo'lsa, IJY guruhida ushbu ko'rsatkich $+714,9 \pm 68,0\%$ ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Chap qorincha otish fraksiyasi standart GD guruhida $26,6 \pm 1,9\%$ ga, IJY guruhida esa $9,7 \pm 2,0\%$ ga kamaydi ($p < 0,001$).

Xulosa. GD seansi davomida dozalangan IJY qo'llanilishi glikemik nazorati qoniqarsiz bo'lgan QD2 bilan og'rig'an bemorlarda intradializ kardial stressning ifodalanganligini statistik jihatdan sezilarli darajada kamaytiradi hamda chap qorincha sistolik funksiyasining pasayishini cheklaydi.

Kalit so'zlar: troponin-T, miya natriyuretik peptidi, KFK-MB, chap qorincha otish fraksiyasi, kardial stress, yurak-qon tomir xavfi.

Summary

Purpose of the study: To evaluate the effect of dosed intradialytic physical exercise (IPE) on the dynamics of cardiac-specific biomarkers and myocardial functional status in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) receiving maintenance hemodialysis (HD) and having poor glycemic control.

Materials and methods: The study included 66 patients with T2DM receiving maintenance HD and having concordant poor glycemic control. The patients were randomized into two comparable groups of 33 patients each: standard HD and HD with dosed IPE. NT-proBNP, CK-MB, troponin T, and echocardiographic parameters were assessed before HD, at 60–90 minutes, and after completion of the HD session.

Results: By the end of the HD session, troponin T increased by $868.8 \pm 80.9\%$ in the standard HD group compared with $714.9 \pm 68.0\%$ in the IPE group ($p < 0.001$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased by $26.6 \pm 1.9\%$ during standard HD, compared with $9.7 \pm 2.0\%$ in the IPE group ($p < 0.001$).

Conclusion: Dosed intradialytic physical exercise significantly reduces the severity of intradialytic cardiac stress and attenuates the decline in left ventricular systolic function in patients with T2DM receiving maintenance HD and having poor glycemic control.

Keywords: troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, CK-MB, left ventricular ejection fraction, cardiac stress, cardiovascular risk.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из ведущих причин развития терминальной стадии хронической болезни почек и потребности в заместительной почечной терапии. Пациенты с СД2, получающие программный гемодиализ (ГД), представляют группу особенно высокого сердечно-сосудистого риска вследствие сочетания диабетических и уремических метаболических нарушений, структурно-функциональных изменений миокарда и значительной распространённости сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1,2].

Процедура ГД сопровождается быстрыми изменениями объёма циркулирующей крови и гемодинамики, связанными прежде всего с ультрафильтрацией. Возникающее несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его перфузией может сопровождаться интрадиализной гипотензией, транзиторной ишемией и развитием феномена «оглушения миокарда» (myocardial stunning) [3, 4]. Повторяющиеся эпизоды интрадиализной дисфункции миокарда рассматриваются как один из потенциальных механизмов прогрессирования сердечной недостаточности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на ГД. В связи с этим оценка динамики кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей непосредственно в ходе процедуры представляет особый клинический интерес.

Одним из перспективных немедикаментозных подходов к повышению переносимости ГД является дозированная интрадиализная физическая нагрузка (ИФН). Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности её безопасного применения и благоприятном влиянии на функциональное состояние и отдельные метаболические показатели у пациентов на ГД [5,6]. В опубликованном нами ранее обзоре показано, что

ИФН может рассматриваться как дополнительный компонент комплексного ведения больных СД2 на программном ГД; вместе с тем подчеркнута недостаточность данных о её долгосрочных кардиометаболических эффектах именно в данной категории пациентов[7]. Особый интерес представляет оценка непосредственного влияния дозированной ИФН на выраженность кардиального стресса во время сеанса ГД у больных с неудовлетворительным гликемическим контролем.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить влияние дозированной интрадиализной физической нагрузки на динамику кардиоспецифических биомаркеров и функциональное состояние миокарда у больных СД2 на программном гемодиализе с неудовлетворительным гликемическим контролем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 66 больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получавших программный гемодиализ (ГД) три раза в неделю и имевших согласованно неудовлетворительный гликемический контроль, определяемый одновременным повышением уровня HbA1c >8,0% и гликированного альбумина (ГА) >21,0%. Критериями включения являлись: верифицированный диагноз СД2; терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), требующая проведения программного ГД три раза в неделю; продолжительность диализной терапии от 3 до 24 месяцев; стабильное клинко-гемодинамическое состояние, позволяющее выполнять дозированную физическую нагрузку; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 2 месяцев; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; нестабильная стенокардия; неконтролируемые нарушения сердечного ритма; тяжёлая ортопедическая или неврологическая патология нижних конечностей, препятствующая выполнению физической нагрузки.

Пациенты были рандомизированы в две сопоставимые группы по 33 человека. Пациентам 1-й группы проводили стандартный сеанс ГД на фоне назначенной сахароснижающей терапии. Во 2-й группе стандартный ГД дополняли дозированной интрадиализной физической нагрузкой (ИФН). ИФН выполняли в виде ножного педалирования умеренной интенсивности в течение первых 60–90 минут сеанса ГД. При ограниченной переносимости использовали низкоинтенсивный режим со сниженным сопротивлением. Во время выполнения ИФН осуществляли регулярный контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений и субъективного самочувствия пациента с интервалом 10–15 минут. Для оценки выраженности интрадиализного кардиального стресса определяли уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП), креатинкиназы-МВ (КФК-МВ) и тропонина-Т. Исследование проводили до начала ГД, на 60–90-й минуте и после завершения процедуры.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли с использованием ультразвукового аппарата с секторным датчиком и ЭКГ-синхронизацией из стандартных парастернальных, апикальных и субкостальных позиций. Конечный диастолический объём (КДО) и конечный систолический объём (КСО) левого желудочка определяли по модифицированному методу Симпсона; рассчитывали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Эхокардиографические показатели оценивали в те же временные точки: до начала ГД, на 60–90-й минуте и после завершения процедуры.

Статистическую обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics и Python (библиотека SciPy). Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При распределении,

отличном от нормального, количественные показатели представляли в виде медианы и межквартильного размаха — Ме [Q1–Q3]. Относительную динамику показателей (Δ) выражали в процентах. Для сравнения независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки изменений показателей в динамике в пределах одной группы при трёх последовательных измерениях использовали критерий Фридмана с последующим попарным анализом при выявлении статистически значимых различий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные уровни кардиоспецифических биомаркеров в сравниваемых группах статистически значимо не различались ($p_0 > 0,05$), что позволило сопоставить характер их последующей интрадиализной динамики при стандартном ГД и ГД с применением дозированной интрадиализной физической нагрузки (ИФН).

Таблица 1

Динамика кардиоспецифических биомаркеров при стандартном гемодиализе и гемодиализе с интрадиализной физической нагрузкой

Показатель	60–90 мин, стандарт, $\Delta\%$	60–90 мин, ИФН, $\Delta\%$	После ГД, стандарт, $\Delta\%$	После ГД, ИФН, $\Delta\%$	p
МНУП	+17,1 $\pm$ 1,7	+8,3 $\pm$ 2,4	+18,9 $\pm$ 1,8	+4,9 $\pm$ 2,3	<0,001
КФК-МВ	+171,5 $\pm$ 13,8	+96,4 $\pm$ 12,8	+129,9 $\pm$ 12,4	+32,9 $\pm$ 14,5	<0,001
Тропонин-Т	+263,3 $\pm$ 30,1	+65,5 $\pm$ 5,8	+868,8 $\pm$ 80,9	+714,9 $\pm$ 68,0	<0,001

Примечание: Δ — относительное изменение показателя по сравнению с исходным уровнем до гемодиализа, $M \pm t$, %; p — статистическая значимость межгрупповых различий; критерий Манна–Уитни.

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия в динамике всех исследованных кардиоспецифических биомаркеров между группами. При стандартном ГД уровень МНУП к 60–90-й минуте увеличивался на 17,1 $\pm$ 1,7%, а к окончанию процедуры на 18,9 $\pm$ 1,8%. На фоне ИФН соответствующий прирост был существенно менее выраженным и составлял 8,3 $\pm$ 2,4% и 4,9 $\pm$ 2,3% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, применение ИФН сопровождалось ограничением интрадиализного повышения МНУП, особенно к завершению процедуры.

Аналогичная закономерность наблюдалась для КФК-МВ. При стандартном ГД максимальное повышение показателя регистрировалось на 60–90-й минуте и составляло +171,5 $\pm$ 13,8%, а после завершения процедуры сохранялось на уровне +129,9 $\pm$ 12,4% относительно исходного значения. В группе ИФН прирост КФК-МВ был статистически значимо меньшим +96,4 $\pm$ 12,8% на 60–90-й минуте и +32,9 $\pm$ 14,5% после ГД ($p < 0,001$).

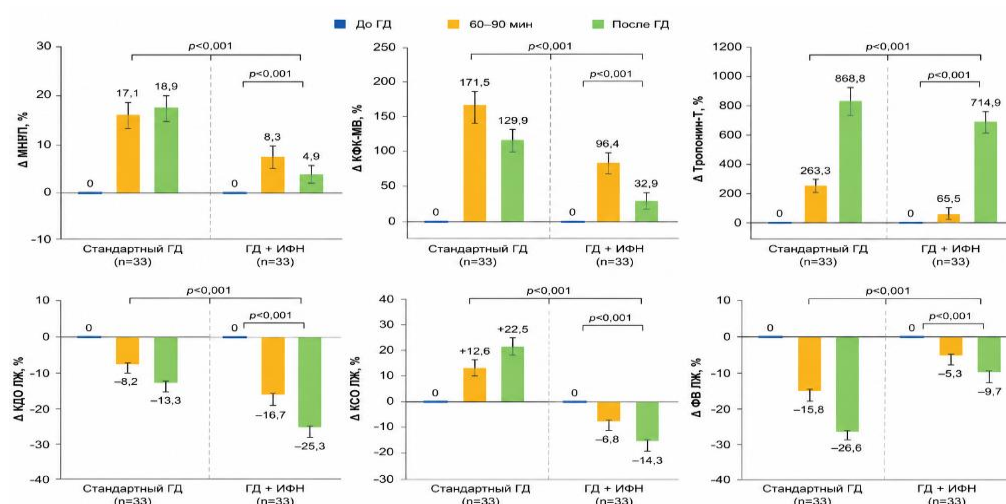
Наиболее выраженная интрадиализная динамика установлена для тропонина-Т. В группе стандартного ГД уже на 60–90-й минуте его уровень увеличивался на 263,3 $\pm$ 30,1%, тогда как при применении ИФН прирост составлял 65,5 $\pm$ 5,8% ($p < 0,001$). К окончанию процедуры повышение тропонина-Т достигало 868,8 $\pm$ 80,9% при стандартном ГД и 714,9 $\pm$ 68,0% при ГД с ИФН ($p < 0,001$). Следовательно, несмотря на значительное повышение тропонина-Т в обеих группах, применение дозированной ИФН сопровождалось статистически значимым уменьшением выраженности его интрадиализного прироста.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между интрадиализной динамикой кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей. Наиболее выраженная обратная корреляция

установлена между относительными изменениями КФК-МВ и ФВ ЛЖ ($p=-0,628$; $p<0,001$). Динамика КФК-МВ также положительно коррелировала с изменениями КДО ЛЖ ($p=0,563$; $p<0,001$) и КСО ЛЖ ($p=0,479$; $p<0,001$). Для тропонина-Т выявлена обратная корреляция с динамикой КДО ЛЖ ($p=-0,524$; $p<0,001$) и положительная корреляция с динамикой ИНРС ($p=0,348$; $p=0,004$). Между изменениями МНУП и КДО ЛЖ установлена слабая обратная корреляционная связь ($p=-0,258$; $p=0,036$). Таким образом, наиболее тесные корреляционные взаимосвязи зарегистрированы между динамикой КФК-МВ и показателями структурно-функционального состояния левого желудочка, а также между динамикой тропонина-Т и КДО ЛЖ (рис.1).

Рисунок 1.

Сравнительная динамика кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей при стандартном гемодиализе и гемодиализе с интрадиализной физической нагрузкой



Примечание: Δ относительное изменение показателя по сравнению с исходным уровнем до гемодиализа, %; p -статистическая значимость межгрупповых различий.

В совокупности полученные результаты показывают, что применение дозированной ИФН сопровождалось менее выраженным повышением МНУП, КФК-МВ и тропонина-Т по сравнению со стандартным ГД. Наиболее заметное различие между режимами ГД на промежуточном этапе наблюдалось для тропонина-Т, тогда как к окончанию процедуры особенно выраженное ограничение прироста отмечалось для МНУП и КФК-МВ. Полученные данные характеризуют более благоприятный профиль интрадиализной динамики кардиоспецифических биомаркеров при включении дозированной физической нагрузки.

ОБСУЖДЕНИЕ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем стандартный сеанс программного гемодиализа сопровождается выраженными изменениями кардиоспецифических биомаркеров и показателей функционального состояния миокарда. Наиболее значимыми изменениями являлись многократное повышение уровня тропонина-Т и КФК-МВ, снижение ФВ ЛЖ и увеличение КСО ЛЖ. Совокупность указанных изменений согласуется с представлениями об интрадиализной дисфункции миокарда и феномене «оглушения миокарда» (myocardial stunning), возникающем вследствие повторяющихся эпизодов транзиторного нарушения миокардиальной перфузии во время гемодиализа [2,3,8]. Применение дозированной интрадиализной физической нагрузки сопровождалось менее выраженными изменениями

кардиоспецифических биомаркеров. К окончанию гемодиализа прирост МНУП, КФК-МВ и тропонина-Т в группе ИФН был статистически значимо ниже по сравнению со стандартным гемодиализом. Наиболее существенные межгрупповые различия отмечены для КФК-МВ, прирост которой составил $129,9 \pm 12,4\%$ при стандартном гемодиализе и $32,9 \pm 14,5\%$ при ИФН. Несмотря на значительное повышение тропонина-Т в обеих группах, его прирост при ИФН также был менее выраженным ($714,9 \pm 68,0\%$ против $868,8 \pm 80,9\%$; $p < 0,001$). Полученные данные указывают на уменьшение выраженности биохимических проявлений интрадиализного кардиального стресса на фоне дозированной физической нагрузки. Изменения кардиоспецифических биомаркеров сопровождались различиями эхокардиографической динамики. При стандартном гемодиализе отмечались увеличение КСО ЛЖ на $22,5 \pm 3,4\%$ и снижение ФВ ЛЖ на $26,6 \pm 1,9\%$, тогда как при применении ИФН КСО ЛЖ снижался на $14,3 \pm 2,8\%$, а уменьшение ФВ ЛЖ составляло $9,7 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Одновременно прирост индекса нарушения региональной сократимости при ИФН был существенно менее выраженным по сравнению со стандартным гемодиализом. Данные изменения свидетельствуют о более стабильном функциональном состоянии левого желудочка в течение процедуры при использовании ИФН.

Выявленные взаимосвязи между динамикой кардиоспецифических биомаркеров и эхокардиографических показателей дополнительно подтверждают сопряжённость биохимических и функциональных изменений миокарда в процессе гемодиализа. Наиболее выраженная обратная корреляция установлена между изменениями КФК-МВ и ФВ ЛЖ ($\rho = -0,628$; $p < 0,001$), при этом динамика КФК-МВ положительно коррелировала с изменениями КДО ЛЖ ($\rho = 0,563$; $p < 0,001$) и КСО ЛЖ ($\rho = 0,479$; $p < 0,001$). Динамика тропонина-Т обратно коррелировала с изменением КДО ЛЖ ($\rho = -0,524$; $p < 0,001$) и положительно — с изменением ИНРС ($\rho = 0,348$; $p = 0,004$). Полученные результаты согласуются с данными о развитии транзиторной дисфункции миокарда в процессе гемодиализа и потенциальном благоприятном влиянии физической активности во время процедуры [3,7,8,12]. Ранее было показано, что интрадиализная физическая нагрузка может рассматриваться как дополнительный немедикаментозный компонент ведения больных сахарным диабетом 2 типа на программном гемодиализе [12]. Результаты настоящего исследования дополняют эти данные, демонстрируя ассоциацию дозированной ИФН с менее выраженной динамикой кардиоспецифических биомаркеров и меньшим снижением систолической функции левого желудочка непосредственно в течение сеанса гемодиализа. Таким образом, применение дозированной интрадиализной физической нагрузки у больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем ассоциировалось с менее выраженными биохимическими и функциональными признаками интрадиализного кардиального стресса по сравнению со стандартным гемодиализом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных сахарным диабетом 2 типа с согласованно неудовлетворительным гликемическим контролем стандартный сеанс программного гемодиализа сопровождался выраженным повышением кардиоспецифических биомаркеров: к окончанию процедуры уровень тропонина-Т увеличивался на $868,8 \pm 80,9\%$, КФК-МВ — на $129,9 \pm 12,4\%$, МНУП — на $18,9 \pm 1,8\%$, одновременно отмечались снижение ФВ ЛЖ на $26,6 \pm 1,9\%$ и увеличение КСО ЛЖ на $22,5 \pm 3,4\%$. Применение дозированной интрадиализной физической нагрузки сопровождалось статистически значимо менее выраженным приростом тропонина-Т, КФК-МВ и МНУП, меньшим снижением ФВ ЛЖ ($-9,7 \pm 2,0\%$ против $-26,6 \pm 1,9\%$) и снижением КСО ЛЖ ($-14,3 \pm 2,8\%$) в отличие от его увеличения при стандартном гемодиализе ($+22,5 \pm 3,4\%$; $p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дозированная интрадиализная физическая нагрузка ассоциируется с менее выраженными биохимическими и функциональными проявлениями интрадиализного кардиального стресса у больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2433-48. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.024.
3. Odudu A, McIntyre CW. An update on intradialytic cardiac dysfunction. *Semin Dial*. 2016;29(6):435-41. doi:10.1111/sdi.12532.
4. Chao CT, Huang JW, Yen CJ. Intradialytic hypotension and cardiac remodeling: a vicious cycle. *Biomed Res Int*. 2015;2015:724147. doi:10.1155/2015/724147.
5. Jakubiak GK, Chwalba A, Basek A, Cieřlar G, Pawlas N. Glycated hemoglobin and cardiovascular disease in patients without diabetes. *J Clin Med*. 2025;14(1):53. doi:10.3390/jcm14010053.
6. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660-71. doi:10.1007/s00125-014-3171-6.
7. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal MW, et al. Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1269-77. doi:10.1681/ASN.2016060686.
8. Brown M, Burrows L, Pruett T, Burrows T. Hemodialysis-induced myocardial stunning: a review. *Nephrol Nurs J*. 2015;42(1):59-66.
9. Ting SMS, Hamborg T, McGregor G, Oxborough D, Lim K, Koganti S, et al. Reduced cardiovascular reserve in chronic kidney failure: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(2):274-84. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.335.
10. Toth-Manikowski SM, Sozio SM. Cooling dialysate during in-center hemodialysis: beneficial and deleterious effects. *World J Nephrol*. 2016;5(2):166-71. doi:10.5527/wjn.v5.i2.166.
11. Sherman RA. We lower blood flow for intradialytic hypotension. *Semin Dial*. 2016;29(4):295-6. doi:10.1111/sdi.12486.
12. Daminova LT, Muminova SU, Tuttle KR, Daminov BT, Muminov SK, Adilova DSh, Kasimova GB. Type 2 diabetes and hemodialysis: metabolic challenges and the role of intradialytic exercise. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2026;19:11795514261473664. doi:10.1177/11795514261473664.