

DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES III-IV UNDER BASIC THERAPY

Daminov B.T.

Fazilbekova Z.N.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15210942>

ARTICLE INFO

Received: 09th April 2025

Accepted: 13th April 2025

Online: 14th April 2025

KEYWORDS

Chronic kidney disease,
heart rate variability,
glomerular filtration rate,
chronic heart failure,
comorbid patients.

ABSTRACT

Objective of the study: To investigate the temporal indicators of heart rate variability in patients with stages III and IV chronic kidney disease (CKD) with and without type 2 diabetes mellitus (DM), and to assess the impact of drug therapy, including dapagliflozin, on its dynamics.

Materials and methods: The study included 117 patients (77 women) with grade 1-2 heart failure and concomitant type 2 diabetes mellitus ($n=58$) or without it ($n=59$), complicated by CKD stages III-IV. The average age of the patients was 52.27 ± 10.66 years. According to the protocol, the study was conducted in two stages: at the first stage, complaints and medical history were collected, biochemical blood tests were performed to measure urea, creatinine, cystatin-C, calculated eGFR, HbA1c, NT-proBNP, and Holter ECG (HMEKG) was used to assess temporal HRV indicators. Instrumental studies included ECG, echocardiography, and HMEKG with the determination of temporal HRV parameters. Based on the clinical diagnosis, comprehensive baseline therapy was selected in accordance with current international clinical guidelines for a 6-month period (Table 1).

Results of the study: According to the primary examination data, the main HRV indicator, SDNN, was below the normative value (100 ms) in all observed groups. A certain pattern was noted, showing its progressive decrease as the stage of CKD advanced from III to IV, more pronounced in patients with concomitant type 2 diabetes. This indicates the independent role of type 2 diabetes in the reduction of HRV.

Conclusions: The progressive reduction in HRV, resulting from hyperactivation of the sympathetic component as evidenced by the dynamics of SDNN, and a marked suppression of parasympathetic regulation (decreased RMSSD and pNN50%) as CKD progresses from stage III to IV, can be explained by the additional toxic effect of nitrogenous waste products (uremia), which is more characteristic of stage IV CKD. Additionally,



there is an established independent negative impact of diabetes, leading to an imbalance in the autonomic regulation of the heart due to diabetic neuropathy. With baseline therapy including dapagliflozin, a positive dynamic was observed in both eGFR and SDNN, most pronounced in the first group, with the least comorbidity in CKD stage III patients without type 2 diabetes.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Даминов Б.Т.

Фазилбекова З.Н.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15210942>

ARTICLE INFO

Received: 09th April 2025

Accepted: 13th April 2025

Online: 14th April 2025

KEYWORDS

Хроническая болезнь почек, вариабельность ритма сердца, скорость клубочковой фильтрации, хроническая сердечная недостаточность, коморбидные больные

ABSTRACT

Цель исследования. изучение особенностей временных показателей вариабельности ритма сердца у больных III и IV стадии хронической болезни почек с и без сахарного диабета 2 типа, оценить влияние медикаментозной терапии с включением дапаглифлозина на ее динамику.

Материалы и методы. в исследование включено 117 пациентов (из них женщин было 77) ГБ сердца 1-2 степени с сопутствующим СД 2 типа (n=58) или без него (n=59) и осложненных ХБП III-IV стадии. Средний возраст больных составил 52,27±10,66 лет. Согласно протоколу, исследование состояло из двух этапов: на 1 этапе проводился сбор жалоб и анамнеза, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, цистатин-С, с расчетом p-СКФ, HbA_{1c}, НУП BNP), ХМЭКГ с определением временных показателей ВРС. Проводились инструментальные исследования ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ с оценкой временных показателей ВРС. Затем в соответствие с клиническим диагнозом подбиралась комплексная базисная терапия в соответствии с действующими международными клиническими рекомендациями на 6 месяцев (таблица №1).

Результаты исследования: по данным первичного обследования больных, основной показатель ВРС – SDNN был ниже нормативных значений (100мс) во всех наблюдаемых группах. При этом отмечена определенная закономерность, проявляющаяся в прогрессивном его снижении по мере увеличения стадии ХБП от III к IV, в



большой степени при сопутствующем СД 2 типа. Данный факт свидетельствует о самостоятельной роли СД 2 типа на снижение ВРС.

Заключения: Установленный нами факт прогрессивного снижения ВРС вследствие гиперактивации симпатического звена по динамике SDNN, и выраженного угнетения парасимпатической регуляции снижение RMSSD и рNN50% по мере прогрессирования ХБП от III к IV стадии можно объяснить дополнительным токсическим влиянием азотистых шлаков- уремии, более характерной для IVстадии ХБП, а также доказанным самостоятельным негативным влиянием СД дисбаланс вегетативной регуляции сердца вследствие диабетической нейропатии.

На фоне КБТ с включением дапаглифлозина наблюдалась положительная динамика как рСКФ, так и SDNN наиболее выраженное в 1-ой группе, с наименьшей коморбидностью больных ХБП III, без СД 2 типа.

SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINING III-IV BOSQICHLARIDA ASOSIY TERAPIYA FONIDA YURAK RITMI VARIABELLIGI KO'RSATKICHLARINING DINAMIKASI

Daminov B.T.

Fazilbekova Z.N.

Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti, Toshkent, O'zbekiston

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15210942>

ARTICLE INFO

Received: 09th April 2025

Accepted: 13th April 2025

Online: 14th April 2025

KEYWORDS

Xronik buyrak kasalligi, yurak ritmining o'zgarishi, glomerulyar filtrlash tezligi, xronik yurak etishmovchiligi, komorbid bemorlar.

ABSTRACT

Tadqiqotning maqsadi: III va IV bosqichdagi surunkali buyrak kasalligi (SBK) bo'lgan bemorlarda yurak ritmining vaqt ko'rsatkichlarini o'rganish, shuningdek, 2-chi turdagi qandli diabeti (QD) bo'lgan va bo'lmagan bemorlarda dapaqliflozinni o'z ichiga olgan terapiyaning uning dinamikasiga ta'sirini baholash.

Materiallar va metodlar: Tadqiqotga 117 nafar bemor kiritilgan (77 nafar ayol) yurak etishmovchiligi 1-2 darajasi bilan va qo'shimcha ravishda 2-chi turdagi qandli diabet (n=58) yoki shuningdek (n=59) SBK III-IV bosqichlari bilan. Bemorlarning o'rtacha yoshi 52,27±10,66 yoshni tashkil etdi. Protokolga ko'ra, tadqiqot ikki bosqichda olib borilgan: birinchi bosqichda shikoyatlar va tarix yig'ilgan, biokimyoviy qon tahlillari o'tkazilib, siydik kislota, kreatinin, tsistatin-C, eGFR, HbA1c, NT-proBNP va Holter EKG (XMEKG) yordamida yurak ritmining vaqt ko'rsatkichlari aniqlangan. Asbob-



uskunalar tekshiruvlari EKG, EKO, XMEKG bo'lib, yurak ritmining vaqt ko'rsatkichlari baholangan. Klinik diagnozga asoslanib, jahon miqyosidagi klinik tavsiyalarga muvofiq 6 oylik davolash kursi uchun kompleks asosiy terapiya tanlangan (Jadval 1).

Tadqiqot natijalari: *Dastlabki tekshiruv ma'lumotlariga ko'ra, asosiy yurak ritmi o'zgarishlari ko'rsatkichi - SDNN barcha kuzatilgan guruhlarda me'yoriy qiymatlardan (100ms) past bo'lgan. Bunda, SBK bosqichining III dan IV ga o'tishi bilan bu ko'rsatkichning progresiv pasayishi, ayniqsa, 2-chi turdagi qandli diabeti mavjud bo'lgan bemorlarda kuzatildi. Bu 2-chi turdagi qandli diabetining yurak ritmi o'zgarishining kamayishidagi mustaqil roli haqida ma'lumot beradi.*

Xulosa: *SDNNning dinamikasiga asoslangan simpatik tizimning giperaaktivatsiyasi natijasida yurak ritmi o'zgarishining progresiv kamayishi va parasimpatik boshqaruvning sezilarli darajada susayishi (RMSSD va pNN50% pasayishi) SBK III bosqichidan IV bosqichiga o'tish jarayonida, azot chiqindilarining toksik ta'siri (uremiya), ayniqsa, IV bosqichda SBK uchun xos bo'lgan qo'shimcha ta'siri bilan izohlanishi mumkin. Shuningdek, qandli diabetining mustaqil salbiy ta'siri, diabetik neyropatiya natijasida yurakning vegetativ boshqaruvidagi disbalansni isbotlash mumkin. Asosiy terapiya fonida dapaqliflozinni qo'llash orqali eGFR va SDNN ko'rsatkichlarida ijobiy dinamikalar kuzatildi, bu birinchi guruhda eng sezilarli bo'lib, XBK III bosqichida 2-chi turdagi qandli diabetisiz bemorlar orasida kamroq komorbidlik bilan.*

Клинические исследования проводились на базе РСНПМЦКардиологии с включением 117 пациентов Гипертонической болезнью сердца 1-2 степени, в возрасте 37–73 лет со стабильным клиническим течением, осложненных ХБП III-IV стадии с сопутствующим СД 2 типа и без него. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев соответствующего возраста. По результатам первичного обследования на основании р СКФ, вычисленного по цистатину Ц, нами сформированы 4 группы пациентов: 1 гр.– 31 больной с ХБП III стадии без СД 2 типа; 2 гр – 33 пациент с ХБП III стадии с сопутствующим СД 2 типа; 3 гр – 28 пациент с ХБП IV стадии (мл/мин) без СД 2 типа и 4 гр – 25 пациентов с ХБП IV стадии с сопутствующим СД 2 типа;

Согласно протоколу, исследование состояло из двух этапов: На 1 этапе проводился сбор жалоб и анамнеза, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, цистатин-Ц, с расчетом СКФ, анализировались концентрации гемоглобина крови, HbA_{1c}, НУП BNP. Проводились инструментальные исследования ЭКГ в покое,



ЭхоКГ, ХМЭКГ с оценкой временных показателей ВРС. Затем в соответствии с клиническим диагнозом подбирались комплексная базисная терапия в соответствии с действующими международными клиническими рекомендациями на 6 месяцев. Повторное исследование (2-ой этап) проводилось через 6 месяцев для оценки эффективности терапиметодов с применением тех же : Сбор жалоб и анамнеза, биохимический анализ крови (креатинин, цистатин-Ц, с расчетом рСКФ, HbAc1, НУП VNP) ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ с ВРС. По результатам первичного обследования на основании рСКФ, вычисленного по цистатину-Ц, и сопутствующего СД сформированы 4 группы пациентов: 1 группа – 31 больной с ХБП III стадии без СД 2 типа; 2 группа – 33 пациента с ХБП III стадии с сопутствующим СД 2 типа; 3 группа – 28 пациентов с ХБП IV стадии без СД 2 типа; 4 группа – 25 пациентов с ХБП IV стадии с сопутствующим СД 2 типа; Контрольную группу составили 20 практически здоровые лица. Основные б/х показатели крови, характеризующие функциональное состояние почек , на момент включения в исследования достоверно отличались от соответствующих показателей КГ. Установлено, что по мере прогрессирования ХБП увеличиваются концентрации мочевины, креатинина и цистатинаЦ, и как следствие снижается р СКФ, более выраженные при сопутствующем СД. Анализ гликолизированного гемоглобина, в группах с СД свидетельствует о недостаточном контроле уровня глюкозы на момент включения в исследование.

Таблица 1

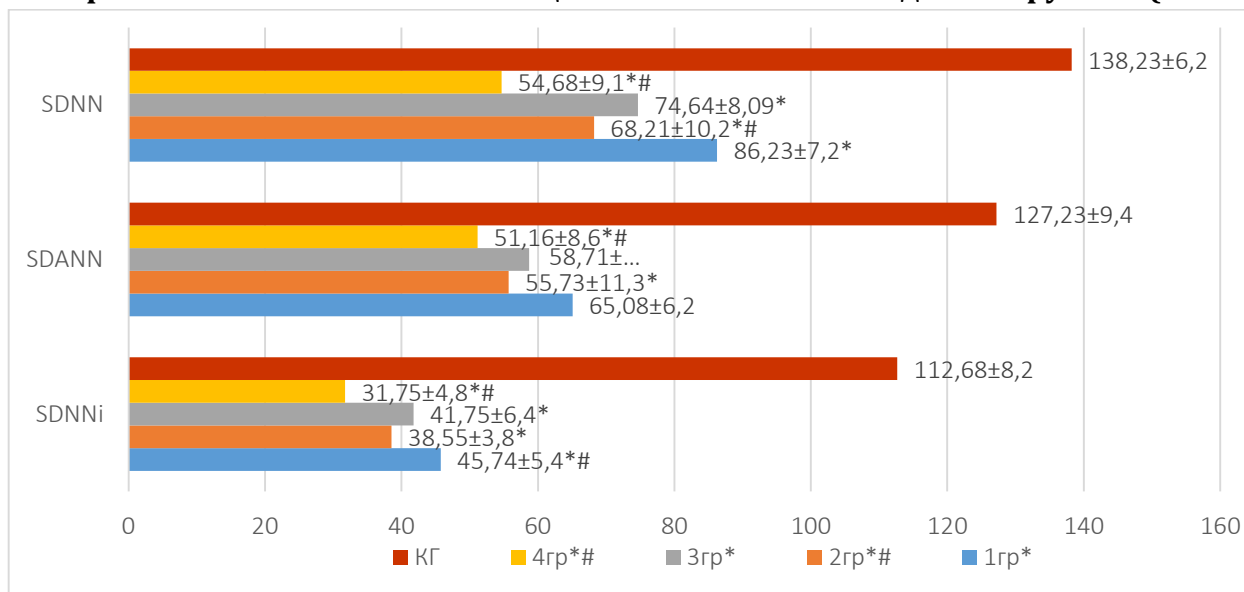
Показатели биохимического анализа крови пациентов с ХБП III-IV стадии по группам (M±SD)

Показатели	I группа (n=31)	II группа (n=33)	III группа (n=28)	IV группа (n=25)	КГ (n=20)
Мочевина, ммоль/л	10,93±0,80*	11,77±1,38*	13,71±1,12*#	15,72±1,21*#	7,59±0,71
Креатинин, мг/дл	153,23±8,09*	171,61±12,4*	204,28±9,12*#	235,29±12,32*#	81,5±7,88
ЦсС, мг/л	1,41±0,11*	1,51±0,16*	2,16±0,13*#	2,28±0,12*#	0,79±0,14
рСКФ мл/мин	49,42±2,53*	44,64±2,87*	27,46±2,17*#	25,21±2,26*#	96,4±7,2
HbAc1 (%)	5,46±0,42	9,45±1,73*#	5,59±0,4	9,92±1,05*#	5,36±0,28
Hb крови, г/л	91,82±15,24*	90,61±12,82*	91,64±16,46*	85,82±14,32*	120,15±12

Основной показатель ВРС – SDNN был ниже нормативных значений во всех наблюдаемых группах. При этом отмечена определенная закономерность, проявляющаяся в прогрессивном его снижении по мере увеличения стадии ХБП, в большей степени при сопутствующем СД, что свидетельствует о его самостоятельной роли на снижение основного показателя ВРС. Разницы высоко достоверны. Так же отмечена тенденция к снижению показателей SDANN по мере прогрессирования стадий

ХБП, как у больных с сопутствующим СД, так и без него. Без статистически значимой разницы.

Временные показатели ВРС пациентов с ХБП III-IV стадии по группам (M±SD)



Анализ базисной терапии больных выявил достоверные отличия по приему сахароснижающих препаратов в группах с сопутствующим СД 2 типа.

Базисная терапия исследуемых больных

Группа препаратов	I гр (N=31)	II гр (N=33)	III гр (N=28)	IV гр (N=25)
В-блок-ры (%) Бисопролол 2,5-5/10мг/утр	31/100%	33/100%	28/100%	25/100%
Ингибиторы SGLT2 (%) - Дапаглифозин 10мг 1р/сут	31/100%	33/100%	28/100%	25/100%
Антиаг-ты (%) Ацетисалициловая к-та 75мг/веч	31/100%	33/100%	28/100%	25/100%
иАПФ/АРА (%) Вальсартан 40мг 2 р/сут	23/74%	23/70%	20/71%	15/60%
АРНИ (%)	8/26%	10/30%	8/29%	10/40%
Гипогликемические препараты Инсулин гларгин 8/10/12/14 Ед веч	-	33/100%	-	25/100%
Антиаритмические (амиодорон) Амиодорон (по схеме)	3/9,6%	6/18%	5/18%	6/24%
Антианемические (%) Репо 2000-4000Ед	18/58%	27/82%	21/75%	21/84%
Мочегонные Верошпирон 50мг утр/2р в нед	31/ 100%	33/100%	28/100%	25/100%



Проведенная нами 6-месячная комплексная базисная терапия, с включением дапаглифлозина в соответствии с действующими рекомендациями способствовала снижению гиперсимпатикотонии, проявляющееся в увеличении SDNN во всех исследуемых группах. Однако, степень прироста относительно исходного уровня, и что более важно достигнутые средне групповые значения существенно отличались.

Наибольшая эффективность базисной терапии с включением дапаглифлозина по снижению креатинина отмечена у больных без СД: достоверно на 15 % и на 12% в 1 и 3 гр соот-но, тогда как у больных с СД степень снижения креатинина не достигло достоверности. Сравнение достигнутых уровней ЦсС через 6 месяцев выявило значимые отличия между 1 и 3 достоверно ($p=0,0382$), между 2 и 4 ($p=0,0001$), а также между 1 и 4 группами ($p=0,0001$) высоко достоверно. По анализу динамики СКФ установлено, максимальный ее прирост, 7.3мл/мин в 1 гр с 49.4 до 56.7 мл/мин, достоверно ($p=0,0372$). У больных 2 гр недостоверный прирост СКФ составил 3.9 мл/мин, а при IVст ХБП прирост был символическим – на 1.6 и 1.9 мл/мин соответственно у больных без и с СД.

Установлено, что наиболее значимый прирост SDNN отмечен у больных 1 и 3 группах – на 23.7 мс или 27.5% ($p=0,0342$) и 23.1мс или 30,1% ($p=0,0381$) соответственно. При этом, если при ХБП III и отсутствие СД достигнутый уровень средне группового значения SDNN составил $109,97\pm 8,24$ мс, превысив нижнюю границу нормативных значений (более 100 мс) на 10 мс, то у больных с ХБП IV без СД средне групповое значение SDNN составив $97,75\pm 7,29$ мс, приблизилась к нормативным значениям. В то же время, у больных с сопутствующим СД концу 6 месяца лечения средний групповой прирост SDNN во 2 и 4 группах составил всего 9.1 и 7.5 мс соответственно, что в 2.5 и 3 раза ниже соответствующих показателей у больных без СД при ХБП III и IV стадий. Наименьший прирост SDNN до $62.64\pm 16,08$ мс отмечен у больных 4 группы (ХБП IV + СД), и эта группа осталась в зоне, наиболее близкой к высокому риску внезапной смерти (менее 50 мс). В результате описанных межгрупповых различий на фоне 6 месячной терапии достигнутые уровни средней SDNN у больных 1 группы отличались значимыми различиями в сравнении со 2 ($p=0.0045$) и 4 групп ($p=0.0101$). При сравнении 3 и 4 групп больных эти различия оказались близкими к статистически значимым ($p=0.0542$), как и при сравнении 1 и 2 групп ($p=0.0482$). Данные межгрупповые различия наряду с описанными ранее исходными различиями между больными с сопутствующим СД 2 типа свидетельствуют о самостоятельном негативном влиянии СД 2 типа как на исходные показатели, так и на динамику показателей ВРС в ответ на базисную терапию, с включением дапаглифлозина.

References:

1. Атаходжаева Г. А. Особенности функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: научное издание / Г. А. Атаходжаева, А.А.Абдулатипова// Терапевтический вестник Узбекистана: научно-практический журнал. - Ташкент: ЗАО СЕАЛ МАГ. - 2021. - N 1. - С. 96-99



2. Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью: учебное пособие. - Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2020. - 52 с
3. Ахмедова Н.Ш., Болтаев К.Ж., Сулаймонова Г.Т., Наимова Ш.А. Хронические болезни почек - ранняя диагностика и профилактика - Издательство Lambert 2020. 68с.
4. Ахмедова Н.Ш. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массы тела и ожирением //Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2018. - №4 (104). - С.15-18;
5. Ахмедова Н.Ш., Болтаев К.Ж., Сулаймонова Г.Т., Наимова Ш.А. Распространенность, факторы риска и организация медицинской помощи при хронических болезнях почек // Биология и интегративная медицина. - 2020. - № 5(45). - С. 60-75.
6. Ахмедова Н.Ш., Шаджанова Н.С. Сурункали буйрак касалликлари эрта ташхисотида амбулатор шароитда микроальбуминурия аниқлашнинг аҳамияти //Новый день в медицине - Тиббиётда янги кун 2018 - №3 (23) - с.142-146.
7. Бадаева С.В. Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2018. № 2. С. 94–104
8. Бокерия ОЛ, Хубулова ЛН. Женщины с фибрилляцией предсердий // Анналы аритмологии. 2019 - №16(1) - с.15-21.;
9. Бокерия ОЛ., Ахобеков А.А. Желудочковая экстрасистолия // Анналы аритмологии, 2015, - vol.12, № 1, - с.16-24
10. Болдуева С.А., Шабров А.В., Бурак Т.Я. и др. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007 - №8 - с.39–45
11. Боровкова НЮ, Боровков НН, Иванченко ЕЮ, Маслова ТИ. Оценка вариабельности ритма сердца у больных с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией при сохранной функции почек // Терапия. 2015 - №3 - с.39–45
12. Вельков В.В. Цистатин С: индикатор скорости клубочковой фильтрации и маркер тяжести сердечно-сосудистых событий // Лабораторная медицина. 2011 - №11. - С.57-64
13. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н. и соавт. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении // Нефрология, 2014, Т. 18, № 3. - С. 24–33.;
14. Гоженко АИ, Ковалевская ЛА, Телятников АВ, Загородняя ЛИ. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек–единая составляющая патофизиологической системы // Вісник морської медицини.2017 - №3(76) - с.44-49
15. Гончарова ЕВ, Сизова ОА. Электрофизиологические показатели сердца у больных с хронической почечной недостаточностью // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины.2018 - №4 С.34-40
16. Даминова К.М. Генотипические особенности нефропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме / Дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. Наук. Ташкент, 2011. - 149 с.;
17. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования // VSKM – 2016 - №9(2) - с.36-41;



18. Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. // Клиническая Нефрология. 2019 - №3 – с.37-41
19. Дядык АИ, Яровая НФ, Сулиман ЮВ, и др. Хроническое заболевание почек и фибрилляция предсердий // Клиническая нефрология. 2017 - №1 – с.57-60
20. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В., Рубцов Д.А.. Хроническая болезнь почек // Colloquium-journal. 2020. - №12(64). – с.28-34
21. Иманов БЖ, Муркамилов ИТ, Сабиров ИС, и др. Влияние почечной дисфункции на сердечно-сосудистую систему. Возможности ранней диагностики почечной дисфункции // Архивъ внутренней медицины. 2018 - №8 (42) – с.260-265
22. Камилова Д.Н. Социально гигиеническое исследование инвалидизации населения города Ташкента по причине нефрологических заболеваний /Дис...канд. мед. наук. Ташкент, 2011. 152 с
23. Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010 - №9(8) – с.96-101.;
24. Ким Ю.А. Клинические аспекты течения хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией // Вестник АГИУВ. Казахстан, 2016, № 1 – С. 6–16;
25. Киякбаев ГГ, Фомин ВВ, Краснова ТН. Клинико-патогенетические ассоциации при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2015 - №5-6 – с.23-27
26. Клинические рекомендации Национального гематологического общества – Анемия при хронической болезни почек. – Москва, 2020, 24с.
27. Клочков В.В. Патогенетические механизмы мочекаменной болезни, аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения. Дисс...докт. мед. наук. Ульяновск – 2021, 410с.