

В. Г. ТРЕГУБОВ<sup>1</sup>, К. С. СПИРИНА<sup>1</sup>, М. И. ВЕСЕЛЕНКО<sup>1</sup>,  
Е. С. КУМАЧЕВА<sup>1</sup>, С. В. РУТЕНКО<sup>1</sup>, С. Г. КАНОРСКИЙ<sup>2</sup>, В. М. ПОКРОВСКИЙ<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КВИНАПРИЛОМ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

<sup>1</sup>Кардиологическое отделение МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО»,  
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;

<sup>2</sup>кафедра госпитальной терапии,

<sup>3</sup>кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8988-242-51-25

В исследовании участвовали 49 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса (ФК) на фоне гипертонической болезни I–II стадий. Из них 24 женщины и 25 мужчин, их возраст составил  $52,5 \pm 1,4$  года. Исходно и через 6 месяцев монотерапии квинаприлом (аккупро, Pfaizer, США, суточная доза  $17,3 \pm 4,7$  мг) были выполнены тредмилометрия, эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы. Для объективного количественного определения состояния регуляторно-адаптивного статуса организма выполнена проба сердечно-дыхательного синхронизма. Монотерапия квинаприлом у пациентов с ХСН I функционального класса на фоне гипертонической болезни I–II стадий в течение 6 месяцев достоверно улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, положительно влияла на регуляторно-адаптивные возможности обследованных. Регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием двух отделов вегетативной нервной системы на периферии – симпатического и парасимпатического, ингибитор АПФ квинаприл улучшал функциональное состояние организма пациентов благодаря как регрессу сердечно-сосудистого ремоделирования, так и оптимальному влиянию на развивающийся при ХСН симпатопарасимпатический дисбаланс.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, квинаприл, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

V. G. TREGUBOV<sup>1</sup>, K. S. SPIRINA<sup>1</sup>, M. I. VESELENKO<sup>1</sup>,  
E. S. KUMACHYOVA<sup>1</sup>, S. V. RUTENKO<sup>1</sup>, S. G. KANORSKIY<sup>2</sup>, V. M. POKROVSKIY<sup>3</sup>

## THE INFLUENCE OF QUINAPRIL THERAPY ON STATEDLY ADAPTIVE STATUS OF PATIENTS WITH I ST FUNCTIONAL CLASS CHRONIC CARDIAC FAILURE

<sup>1</sup>Cardiological branch of city hospital № 2,  
Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partisan st., 6/2;  
Kuban state medical university,

<sup>2</sup>hospital therapy chair,

<sup>3</sup>normal physiology chair,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina st., 4, tel. 8988-242-51-25

The research covered 49 patients with 1st functional class chronic cardiac failure with underlying hypertensive disease of I–II stages, including 24 women and 25 men the average age of whom was  $52,5 \pm 1,4$  y. o. Treadmill activity, echocardiography and 6-minute walk test was carried out initially and within six months of Quinapril therapy (Accupro of Pfaizer, USA production, daily doze is  $17,3 \pm 4,7$  mg). For the purpose of fair quantitative estimation of statedly adaptive status of an organism cardio-respiratory synchronism trial has been executed. The Quinapril monotherapy of patients with 1st functional class chronic cardiac failure with underlying I–II stage hypertensive disease during 6 months reliably improved the structural and functional status of myocardium, advanced effort tolerance, and positively affected statedly adaptive capacities of the examined patients. Statedly adaptive capacities are medicated by interaction of two peripheral divisions of vegetative nervous system, the sympathetic and the parasympathetic one. The Quinapril, ATE (angiotensine transforming enzyme) inhibitor improved functional state of patients due to regress of cardiovascular remodeling and appropriate impact on sympathetic-parasympathetic imbalance evolving under chronic cardiac failure.

**Key words:** chronic cardiac failure, quinapril, cardio-respiratory synchronism, statedly adaptive status.

### Введение

Ещё в 60-е годы XX века в Фремингемском исследовании было показано, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В недавно завершившемся исследовании HYVET лечение артериальной гипертензии (АГ) у лиц старше 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта на 30% ( $p=0,06$ ) и общей смертности на 21%

( $p=0,02$ ), но особенно эффективно удавалось предупредить развитие ХСН – она встречалась на 64% реже ( $p<0,001$ ) [6].

У больных с АГ развивается ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), поэтому, согласно теоретическим представлениям, антигипертензивные препараты с антиремоделирующей активностью должны улучшать прогноз таких пациентов. Однако специально организованные рандомизированные

клинические исследования блокаторов рецепторов ангиотензина II CHARM Preserved с кандесартаном [14] и I-PRESERVED с ирбесартаном [12] закончились разочарованием – различий в частоте наступления первичной конечной точки (смертность и госпитализация по поводу ХСН) по сравнению с плацебо не достигались.

Вероятно, более результативной может оказаться фармакотерапия, начатая на ранних этапах развития ХСН у больных с АГ. Например, в исследовании HOPE ингибитор ангиотензиопревращающего фермента (АПФ) рамиприл в дозе 10 мг/сутки снижал риск развития ХСН на 23% ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо у пациентов с исходно сохранной ФВ ЛЖ. Рамиприл оказывал профилактическое действие независимо от развития инфаркта миокарда у обследованных, но более успешно при исходно повышенном АД [5]. В исследовании PEP-CHF результаты лечения пожилых больных с сохранной ФВЛЖ периндоприлом в течение первого года были существенно лучше, чем при применении плацебо. Но в конце наблюдения, через 2 года, превосходство ингибитора АПФ во влиянии на смертность и частоту госпитализаций по поводу ХСН уменьшилось до 8% ( $p = 0,545$ ) [8].

Можно предположить, что отдельные препараты внутри определенного класса антигипертензивных средств будут оказывать различное действие даже у сходного контингента больных. У разных категорий пациентов результаты лечения могут отличаться еще больше, что требует достаточно чувствительных и специфичных методов контроля эффективности и безопасности терапии, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг – это в первую очередь многоуровневая реакция вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечную

и дыхательную, основанная на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [2, 3].

### Методика исследования

В исследовании участвовало 49 пациентов с ХСН I ФК на фоне гипертонической болезни I–II стадий. Из них 24 женщины и 25 мужчин, возраст которых составлял  $52,5 \pm 1,4$  года. Исходно и через 6 месяцев монотерапии квинаприлом (аккупро, Pfaizer, суточная доза  $17,3 \pm 4,7$  мг), ингибитором АПФ с доказанной эффективностью при лечении ХСН в многоцентровых исследованиях (Riegger, QHFTI) [13, 7], выполнялись тредмилометрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая для оценки толерантности к физической нагрузке (двойное произведение, максимальная нагрузка), выявления скрытой коронарной недостаточности (динамика сегмента ST в стандартных ЭКГ-позициях); эхокардиография (ЭХОКГ) на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония), датчиком 3,25 МГц в стандартных ЭХОКГ-позициях – для определения структурного и функционального состояния миокарда; тест шестиминутной ходьбы по стандартному протоколу – для оценки ФК ХСН. Для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса проводилась проба СДС [4], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений, при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. Анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2000 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ) и коэффициента

Таблица 1

### Параметры СДС у пациентов с ХСН I ФК ( $M \pm m$ )

Параметры СДС	До начала терапии	Через 6 месяцев терапии
Исходная ЧСС (в 1 минуту)	$69,6 \pm 1,3$	$69 \pm 1,2$
Минимальная граница диапазона (кардиоциклы)	$69,6 \pm 1,3$	$75,7 \pm 1,2^*$
Максимальная граница диапазона (кардиоциклы)	$76,6 \pm 1,3$	$85,7 \pm 1,7^*$
Диапазон синхронизации (кардиоциклы)	$8 \pm 0,6$	$11 \pm 0,7^*$
Длительность развития СДС на минимальной границе (кардиоциклы)	$15,2 \pm 0,6$	$12,8 \pm 0,6^*$
Длительность развития СДС на максимальной границе (кардиоциклы)	$15,5 \pm 0,8$	$12,9 \pm 0,7^*$

Примечание: \* –  $p < 0,01$ .

достоверности Стьюдента (t). Различия являлись достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне монотерапии квинаприлом достоверно увеличились минимальная граница диапазона (на 8,1%), максимальная граница диапазона (на 10,6%), диапазон синхронизации (на 27,3%), уменьшились длительность развития СДС на минимальной границе (на 15,8%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 16,8%) (табл. 1).

Результаты проведенной ЭХОКГ показали, что на фоне терапии квинаприлом достоверно увеличились ФВЛЖ (на 3,5%), скорость трансмитрального диастолического потока E (VE) (на 8,5%), отношение скоростей трансмитральных диастолических потоков E/A (на 11,1%), уменьшились конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) (КДР) (на 2,6%), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (на 4%) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 3,7%), скорость трансмитрального диастолического потока A (VA) (на 10,5%), время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 13,4%); достоверно не изменились размер левого предсердия (ЛП), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT) (табл. 2).

В результатах проведенной тредмилометрии видно, что на фоне монотерапии квинаприлом достоверно увеличилась максимальная нагрузка (на 13,3%); достоверно не изменилось двойное произведение (табл. 3).

### Обсуждение

Известно, что расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [4]. В соответствии с результатами нашего исследования монотерапия квинаприлом у пациентов с ХСН I функционального класса на фоне гипертонической болезни I-II стадий в течение 6 месяцев достоверно улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, положительно влияла на регуляторно-адаптивные возможности обследованных. Регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием двух отделов вегетативной нервной системы на периферии – симпатического и парасимпатического, ингибитор АПФ квинаприл улучшал функциональное состояние организма пациентов благодаря как регрессу сердечно-сосудистого ремоделирования, так и оптимальному влиянию на развивающийся при ХСН симпатопарасимпатический дисбаланс.

У пациентов с гипертонической болезнью и сохранной систолической функцией левого желудочка ингибиторы АПФ оказывают незначительное влияние на сердечный выброс. При их применении в отличие от других вазодилататоров не развивается рефлекторного учащения сердечного ритма. Это может быть сопряжено с изменением чувствительности барорецепторов, легкой стимуляцией парасимпатической и/или снижением гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II, повышая симпатический тонус как

Таблица 2

### Параметры ЭХОКГ у пациентов с ХСН I ФК (M±m)

Параметры ЭХОКГ	До начала терапии	Через 6 месяцев терапии
КДР (мм)	49,3±0,5	48±0,3**
ЗСЛЖ (мм)	10,1±0,1	9,7±0,1*
МЖП (мм)	10,8±0,1	10,4±0,1*
ФВЛЖ (мм)	63,2±0,7	65,5±0,7*
ЛП (мм)	39,6±0,5	38,9±0,4
VE (см/с)	60,6±2,2	66,2±2,2*
VA (см/с)	78,4±2,7	70,2±2,1*
E/A	0,8±0,01	0,9±0,01**
DT (мс)	170±4,1	174,7±4,3
IVRT (мс)	97,8±4	87,4±3,4*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 3

### Параметры тредмилометрии у пациентов с ХСН I ФК (M±m)

Параметры тредмилометрии	До начала терапии	Через 6 месяцев терапии
Двойное произведение	271±8,1	258±7,2
Максимальная нагрузка (METs)	9,1±0,5	10,5±0,4*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

в центральной нервной системе, так и на периферии, стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Поэтому ингибиторы АПФ вследствие снижения у больных с ХСН уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме, ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота вызывают регресс гипертрофии левого желудочка и улучшают исходно нарушенную функцию эндотелия [11].

Проблема лечения ХСН с сохранной ФВ ЛЖ до настоящего времени остается нерешенной. Предотвращение развития, устранение симптомов, замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни, уменьшение госпитализаций и улучшение прогноза – основные цели медикаментозной терапии ХСН [1]. Ингибиторы АПФ способны улучшать расслабление и растяжимость сердца, сбалансированно подавляют нейрогуморальную активацию и вызывают регресс гипертрофии левого желудочка у больных с ХСН. Отсюда можно сделать вывод, что ингибитор АПФ квинаприл может успешно применяться у больных с сохранной ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН I ФК на фоне гипертонической болезни I–II стадий [9, 10].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В. Ю. Национальные клинические рекомендации / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Диагностика и лечение сердечной недостаточности. – 2008. – С. 162–163.
2. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – 2007. – С. 61–71.
3. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм: явление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В. М. Покровский, Е. Г. Потягайло, В. Г. Абушкевич и др. // Успехи физиологических наук. – 2003. – № 3. – С. – 68–77.
4. Покровский В. М. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / В. М. Покровский, В. В. Пономарев, В. В. Артюшков и др. Россия, патент № 86860, 2009 г.
5. Arnold J. M. O. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study / J. M. O. Arnold, S. Yusuf, J. Young et al. // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 1284–1290.

6. Beckett N. S. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher et al. // N Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 1887–1898.

7. Beynon J. H. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure / J. H. Beynon, M. S. Pathy // Curr. Med. Res. Opin. – 1997. – № 13 (10). – P. 583–592.

8. Cleland J. G. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J. G. Cleland, M. Tendera, Adamus J. et al. // Eur. Heart J. – 2006. – № 27. – P. 2338–2345.

9. Dickstein K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos et al. // Eur. Heart J. – 2008. – № 29. – P. 2388–2442.

10. Hunt S. A. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / S. A. Hunt, W. T. Abraham, M. H. Chin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 53. – P. 1–90.

11. Lopez-Sendon J. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. J. McMurray et al. // The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. – 2004. – № 25. – P. 1454–1470.

12. Massie B. M. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B. M. Massie, P. E. Carson, J. J. McMurray et al. // N Engl. J. Med. – 2008. – № 359. – P. 2456–2467.

13. Pflugfelder P. W. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril / P. W. Pflugfelder, M. G. Baird, M. J. Tonkon et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – № 22 (6). – P. 1557–1563.

14. Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg et al. // Lancet. – 2003. – № 362. – P. 771–781.

Поступила 07.12.2009

**А. В. ЦЫБУЛЬНИКОВ<sup>1, 2</sup>, А. В. ПОМОРЦЕВ<sup>1, 2</sup>, О. В. АСТАФЬЕВА<sup>1</sup>**

## РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Кафедра ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

<sup>2</sup>муниципальное учреждение здравоохранения городская больница № 2

Краснодарского многопрофильного лечебно-диагностического объединения,

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2. E-mail: allths@rambler.ru

Заболевания щитовидной железы не имеют строго специфичных патогномичных ультразвуковых признаков. Наиболее прогностически неблагоприятными изменениями являются: увеличение размеров патологического очага, изменения в регионарных лимфатических узлах, изоэхогенные узлы с нечеткими контурами или узлы с неоднородной эхо-структурой с гипозоногенным ободком по периферии.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, быстрый рост, ультразвуковое исследование, изоэхогенные узлы, нечеткие контуры, лимфатические узлы, рак.