

анализа и хроматографических исследований в фитосборе обнаружено 4 вещества, относящиеся к фенолкарбоновым кислотам, 7 веществ флавоноидной структуры, 1 соединение кумариновой природы, а также танин и катехин.

Таблица 2

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту

f	\bar{X}	S ₂	S	p, %	T(f, P)	ΔX	E, %
5	3,38	0,011	0,1049	95	2,78	0,15	± 4,43

Методом ВЭЖХ обнаружено 32 вещества фенольной природы, в основном представленных фенолкарбоновыми кислотами и флавоноидами. Идентификацию фенольных соединений проводили по времени удерживания растворов стандартных образцов. В результате идентифицировали 14 соединений: галловую, кофейную, цикориевую, феруловую кислоты, танин, катехин, гесперидин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид, витексин, кемпферол, рутин, кверцетин и кумарин. Установлено, что преобладающими среди фенолокислот является галловая и цикориевая, из флавоноидных соединений – кверцетин, гиперозид.

Количественное определение суммы фенольных соединений в исследуемом фитосборе проводилось методом пря-

мой спектрофотометрии (в пересчете на галловую кислоту) и составляет 3,38 %.

Метрологические характеристики разработанной нами количественной оценки фенольных соединений, представленные в таблице 2, свидетельствуют об удовлетворительной ее воспроизводимости.

Результаты опытов с добавками в пересчете на галловую кислоту свидетельствуют об отсутствии систематической ошибки.

Таким образом, проведенными исследованиями установлен состав фенольных соединений фитосбора «Бронхолисан», идентифицированы флавоноиды: гесперидин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид, витексин, кемпферол, рутин, кверцетин; – фенольные кислоты: галловая, кофейная, цикориевая, феруловая; танин, катехин, а также кумарин.

Таблица 3

Результаты опытов с добавками галловой кислоты в навеску исследуемого фитосбора

Найдено суммы фенольных соединений в сборе, г	Добавлено РСО галловой кислоты, г	Должно быть фенольных соединений, г	Найдено фенольных соединений, г	Ошибка	
				абс. (г)	отн. (%)
0,034	0,002	0,036	0,0349	- 0,0011	- 3,05
0,034	0,0043	0,0383	0,0391	+ 0,0008	+ 2,09
0,034	0,0062	0,0402	0,0408	+ 0,0006	+ 1,49

Разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту.

Результаты настоящего исследования могут быть использованы для стандартизации предлагаемого фитосбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бандюкова В.А., Шинкаренко А.А., Казаков А.Л. Методы исследования природных флавоноидов. – Пятигорск, 1977. – 72 с.
2. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е.Е. Сироткиной. – Томск, 1987. – 185 с.

3. Государственная Фармакопея РФ. – XII изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.

4. Кирхнер Ю.Г. Тонкослойная хроматография. – М.: Мир, 1981. – Т. 1. – С.478-527.

5. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М. Хайса, К. Мацека. – М., 1962. – 851 с.

Информация об авторах: 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра фармации, тел. (3952) 46-53-26; e-mail: martinov_irk@mail.ru, Мартынов Альберт Михайлович – доцент, к.ф.н.; Даргаева Тамара Дарижаповна – главный научный сотрудник, д.ф.н., профессор.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БЕЛЯЛОВ Ф.И., ИВАНОВА О.А., ХРУЛЕВА И.Г., ЧАЙКИСОВ Ю.С., ХАМАЕВА А.А. – 2012
УДК 616.12-008.318

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT У СПОРТСМЕНА

Фарид Исмагильевич Белялов¹, Ольга Александровна Иванова², Ирина Геннадьевна Хрулева³,
Юрий Сергеевич Чайкисов³, Александра Алексеевна Хамаева³

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ²Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин;

³Медико-санитарная часть Иркутского авиационного производственного объединения, гл. врач – Е.Л. Выговский)

Резюме. Представлен клинический случай, который демонстрирует существующие сложности диагностики синдрома удлиненного интервала QT и необходимость всесторонней оценки состояния пациентов, тщательной интерпретации результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, спортсмены.

THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS OF PROLONGED QT INTERVAL IN ATHLETE

F.I. Belyalov¹, O.A. Ivanova², I.G. Hrulieva³, U.S. Chaikisov³, A.A. Hamaeva³

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk Regional Dispensary “Zdorovie”; ³MSCH IАPO)

Summary. A case of prolonged QT interval in athlete has been presented. The problems of diagnosis and interpretation of test results have been discussed. The comprehensive investigation and careful analysis of laboratory tests change the primary diagnosis “long QT syndrome”.

Key words: long QT syndrome, athletes.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) относится к ионным каналопатиям, проявляется эпизодами веретенообразной желудочковой тахикардии, потерей сознания и может привести к внезапной смерти.

Генетическая основа первичного СУИQT продолжает уточняться. В настоящее время известны мутации в 13 генах, ответственных за нарушение биосинтеза белковых субъединиц калиевых, натриевых, реже кальциевых ионных каналов, что в конечном итоге приводит к неоднородности реполяризации в миокарде желудочков и созданию условий для опасных желудочковых аритмий.

Выявлены многочисленные причины вторичного СУИQT – лекарства (соталол, амиодарон, индапамид, эритромицин), органические поражения сердца (инфаркт миокарда, кардиомиопатии, миокардит), электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), эндокринные расстройства (сахарный диабет, феохромоцитома, гипотиреоз), поражение центральной нервной системы (тромбозы, эмболии, опухоли, геморрагический инсульт), которые могут быть обратимыми.

Диагностика СУИQT порой вызывает трудности, которые представляется полезным обсудить на примере клинического случая, в котором диагноз СУИQT мог существенно повлиять на успешную спортивную карьеру.

В Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер 2.03.2011 обратился спортсмен Д. в возрасте 19 лет, мастер спорта по рукопашному бою, с жалобами на впервые возникший эпизод сильного и частого сердцебиения через несколько минут после интенсивной тренировки, сопровождающийся общей слабостью, головокружением, чувством страха (в связи с известными случаями внезапной смерти спортсменов), продолжительностью несколько минут. Сознания не терял, лежал на скамье, почувствовал улучшение после крепкого чая и шоколада. Пациент 19.02.2011 перенес острую респираторную вирусную инфекцию (насморк, боли в горле, субфебрильная лихорадка), за две недели с целью подготовки к соревнованиям снизил вес на 7 кг (включая применение 80 мг фуросемида) и проводил двухразовые ежедневные интенсивные тренировки. Спортсмен отрицал употребление биологически активных добавок и медикаментов, кроме названного диуретика. Стаж занятий данным видом спорта 10 лет.

На момент осмотра отмечал быструю утомляемость, частые диффузные головные боли, ощущение тревоги в вечернее время и длительное засыпание.

Пациент правильного телосложения, рост – 173 см, вес – 66 кг, при аускультации тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 в мин., артериальное давление – 115/70 мм рт.ст.

В лабораторных анализах крови отклонений не обнаружено, за исключением умеренного повышения общей креатинкиназы до 320 мкмоль/л (фракция МВ в пределах нормы) и близкого к нижней границе нормы уровня калия – 3,8 ммоль/л.

Электрокардиограмма (ЭКГ) покоя – синусовая брадиаритмия с ЧСС от 56 до 72 в мин, интервал QTc 472 мсек (рис. 1). В архивных ЭКГ выявлены как удлиненные, так и нормальные интервалы QTc, во многом связанные с вариативностью RR интервалов без нарушений реполяризации левого желудочка. На рисунке 2 видно, что интервалы QTc существенно меняются от нормальных до значительно увеличенных в зависимости от изменений RR интервалов, которые могут быть связаны с миграцией водителя ритма по предсердиям. Становится очевидным, что формула Базетта не работает при имеющейся, нередко, аритмии у спортсменов. Расчет среднего интервала QTc на



Рис. 1. ЭКГ от 02.03.2011. QT 438 мсек, QTc 472 мсек, RR 862 мсек.

данной ЭКГ (467 мсек) вряд ли следует признать надежным.



Рис. 2. ЭКГ от 10.09.2007. Во 2–4 кардиоциклах интервалы QT 500, 500, 520 мсек, интервалы QTc – 460, 516 и 424 мсек соответственно.

Холтеровское мониторирование (3.03.2011) на аппарате DigiTrak XT Holter Recorder: основной ритм синусовый с минимальной ЧСС 33 в мин ночью и максимальной ЧСС 176 в мин

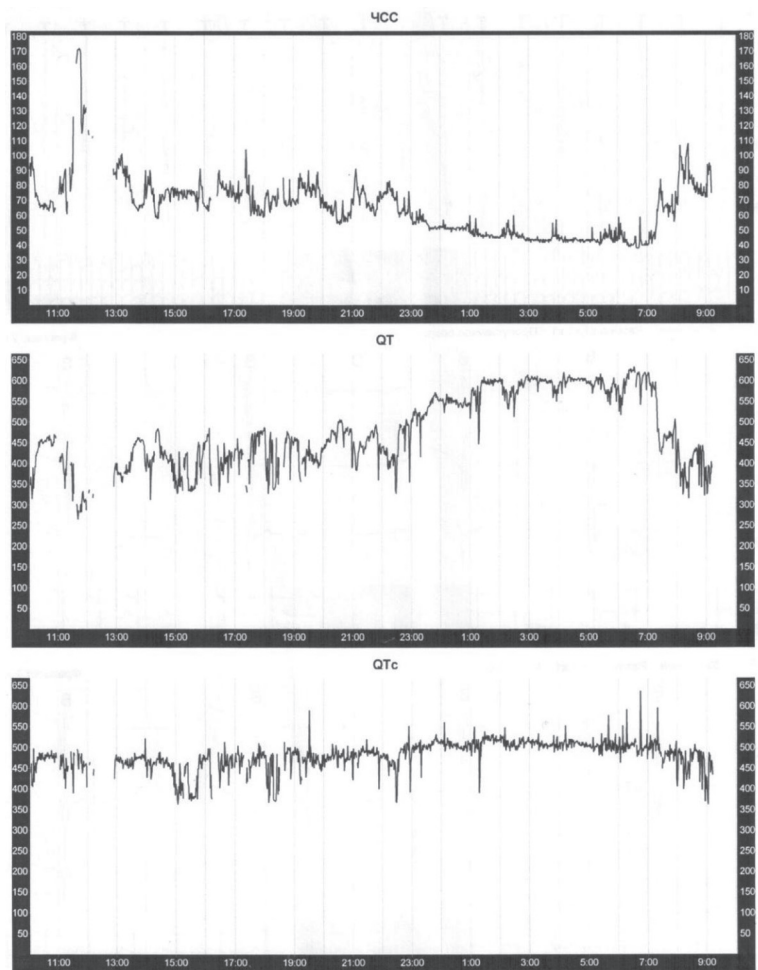


Рис. 3. График динамики QT и QTc интервалов при холтеровском мониторировании.

во время физической нагрузки, 111 наджелудочковых экстрасистол, в ночные часы зарегистрированы синусовые паузы до 2 сек. Интервал QT в течение суток варьировал от 265 до 638 мсек, а интервал QTc – от 343 до 636 мсек с максимальными значениями в ночное время при снижении ЧСС до 33–45 в мин (рис. 3).

Эхокардиография (5.03.2011): диаметр аорты – 3,1 см, диаметр левого предсердия – 3,0 см, диаметр правого предсердия – 3,0 см, конечно-диастолический размер левого желудочка – 4,8 см, конечно-систолический размер левого желудочка – 3,2 см, фракция выброса левого желудочка – 62%, клапанный аппарат без особенностей, толщина миокарда левого желудочка в диастолу – 0,8 см, масса миокарда левого желудочка – 127 г, индекс массы миокарда левого желудочка – 71 г/м², в полости левого желудочка у верхушки добавочная хорда.

Тредмил-тест (18.03.2011) проведен по непрерывно-возрастающей методике с целью оценки динамики интервала QTc в ответ на нагрузку. Достигнута мощность нагрузки 300 ватт. На исходной ЭКГ интервал QTc 470 мсек, на пике пробы – 428 мсек при ЧСС 176 в мин, альтернации зубца T, ишемического смещения сегмента ST, нарушений ритма не зарегистрировано.

Для уточнения диагноза пациенту было рекомендовано воздержаться от тренировочных и соревновательных нагрузок, усилить пищевой рацион за счет белковых продуктов, принимать препараты калия и магния и провести уточняющие обследования (проба с адреналином, анализ ЭКГ матери и отца, генетическое обследование

интервала RR (чем больше предшествующий интервал, тем меньше значение QTc).

Очевидно, что формула Базетта не может устранить влияние выраженной вариативности RR интервалов, так как быстрые изменения ЧСС не сопровождаются немедленным ответом интервала QT [2]. Кроме того, формула Базетта дает часто неточные оценки QTc при брадикардии и тахикардии, характерной для спортсменов, и не должна использоваться при ЧСС менее 40 в мин. У 2% здоровых людей при ЧСС более 90 в мин интервалы QTc превышает 480 мсек [11]. В целом формула приемлема лишь в диапазоне ЧСС 55–75 в мин. [5].

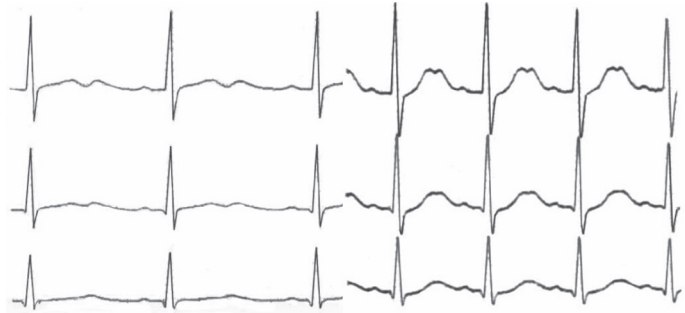


Рис. 4. Изменения реполяризации при инфузии адреналина у пациента Д. в отведениях V4–6.

Таблица 1
Изменения интервалов RR и QT
в тесте с адреналином

Время	RR, мсек	QT, мсек
4:25, исходно	950	450
4:28	960	450
4:31	810	480
4:35	790	480
4:38	790	460
4:42	710	440
4:45	680	440
4:48	610	410
4:51	610	410
4:53	600	400
4:57	590	400
5:00	560	380
5:03	540	400
5:06	530	380
5:12	520	380
5:15, без инфузии	740	480
5:19	780	440
5:24	840	440
5:28	790	480
5:44	880	460
5:53	880	440

на определение специфических мутаций в генах.

Проведена проба с внутривенной инфузией адреналина в возрастающем режиме из расчета 0,025–0,2 мкг/кг/мин. В нормальных условиях, малые дозы адреналина ведут к укорочению потенциала действия и соответственно интервала QT. Для СУИQT, особенно 1 типа, характерен парадоксальный ответ с увеличением продолжительности интервала QT более 30 мсек. Исходный интервал QT составил 450 мсек при ЧСС

67 в мин, увеличение дозы вводимого адреналина сопровождалось укорочением QT до 380 мсек при ЧСС 115 в мин (табл. 1) и проба расценена, как отрицательная.

При оценке ЭКГ у родителей пациента отклонений интервала QT не было: у матери интервал QTc 431 мсек, у отца – 396 мсек. Случаев ранней внезапной смерти у близких родственников не выявлено.

Клинические формы данной патологии очень разнообразны: от бессимптомных до синкоп и остановки сердечной деятельности, при этом интервал QTc может быть нормальным.

Поэтому врачи настояли на проведении генетического теста на наличие специфических мутаций в генах KCNQ1 и KCNH2, ответственных за развитие 1 и 2 типов СУИQT. Тест дал отрицательный результат, а 3 тип синдрома (ген SCN5A) не был оценен в виду высокой стоимости исследования.

Анализируя данный случай врачи встретились с трудностями оценки QTc интервала: на ЭКГ покоя в одном и том же отведении при выраженной синусовой брадикардии интервал QTc может варьировать от нормальных до патологических величин, в зависимости от продолжительности

В случаях выраженной вариативности RR интервалов, включая фибрилляцию предсердий, рекомендуют измерить наименьший и наибольший интервал и вычислить среднюю величину [3]. Кроме того, предложено использовать в качестве критерия СУИQT превышение интервала QTc более 460 мсек при самом коротком RR интервале и вариативность QT более 40 мсек [9].

В этой связи следует отметить, что исследования дисперсии/вариативности QT интервала в качестве предиктора внезапной сердечной смерти показали недостаточную информативность данного признака, во многом связанную с проблемой точной оценки QT интервала [4]. Например, лишь 80% экспертов, 50% кардиологов и 40% интернистов смогли точно оценить QT интервал у пациентов с СУИQT [14]. В частности, оказалось сложно отличить двугорбый T (и зазубрину при СУИQT типа 2) от наложения волны U, которая часто появляется при инфузии адреналина (рис. 4). В этих случаях полезно оценить QT в отведениях aVR или aVL, где волна U обычно отсутствует. Для зазубрины зубца T при СУИQT 2 типа, в отличие от волны U, характерна стойкость, неизменность локализации и специфический вид [12].

В настоящее время отсутствуют нормативы для оценки QTc при мониторинговании ЭКГ в течение 24/48 ч и этот метод нельзя использовать для диагностики интервала QT [8,12]. Тем более, что автоматизированная оценка интервала QT может быть весьма неточной, в отличие от других интервалов [10]. Рекомендуется только ручное измерение интервала QT.

При СУИQT важнейшее значение имеет оценка прогноза и риска внезапной смерти. Распространенность СУИQT среди спортсменов мало освещена в литературе. Применительно критериев Шварца, при оценке прогноза затрудняется выраженной брадиаритмией у высокотренированных атлетов, нарушением реполяризации миокарда желудочков (изменение формы, амплитуды, а порой и полярности зубца T) в предсоревновательном периоде и на пике спортивной формы, а также отсутствием генетического теста в числе критериев. Согласно международным рекомендациям фактором риска желудочковой тахикардии и внезапной смерти считается QTc более 500–600 мсек [3,13].

Существующие российские рекомендации по допуску спортсменов с СУИQT формулируются так: «пациенты с удлинением интервала QT (QTc ≥470 мсек у мужчин и ≥480 мсек у женщин) при отсутствии клинических симптомов могут быть допущены к занятиям развлекательными видами спорта. Пациенты с генетически подтвержденным 3 вариантом СУИQT (LQT3) при отсутствии клинических симптомов могут быть допущены к развлекательным видам спорта» [1]. Риск внезапной смерти при физическом напряжении, осо-

бенно при 1 и 2 типах СУИQT, требует повышенной осторожности у спортсменов, в то же время, недостаточно ясно, нужно ли ограничивать нагрузки при формах СУИQT, где аритмии не связаны с адренергическим механизмом.

В рассматриваемом клиническом случае появление сердцебиения при наличии нескольких провоцирующих факторов (вирусная инфекция, быстрое снижение веса, интенсивные тренировки), нормальный интервал QTc при синусовом ритме без выраженной вариативности ЧСС, длительный стаж занятий спортом, отсутствие патогномичных для СУИQT изменений ЭКГ, нормальная продолжительность интервала QTc на ЭКГ у матери и отца, отсутствие семейного анамнеза, отрицательный тест с адреналином, укорочение QTc в ходе проведения тредмил-теста, отрицательный генетический анализ на 1 и 2 типы СУИQT, позволило установить диагноз «Преходящий феномен удлиненного интервала QT» и оценить риск жизнеугрожающих событий для данного

спортсмена как низкий.

Пациенту был предоставлен список лекарственных препаратов, прием которых может провоцировать удлинение интервала QT, а также рекомендовано проводить регулярный контроль ЭКГ (каждые 3 мес.) и ежегодное холтеровское мониторирование.

Таким образом, это наблюдение наглядно демонстрирует существующие сложности диагностики СУИQT и необходимость всесторонней оценки состояния пациентов, тщательной интерпретации результатов лабораторных исследований, что помогает сохранить спортсмену возможность продолжить занятия избранным видом спорта под тщательным медицинским контролем. Полагаем, что клиническое значение феномена удлиненного интервала QT у спортсменов, который нами нередко наблюдался у данного контингента в периоды активной подготовки к соревнованиям, требует специального научного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по допуску к занятиям спортом и участию в соревнованиях спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. №6 (приложение). – С.2-60.
2. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ. – Пер. с англ. – М., 1993. – 704 с.
3. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation // Circulation. – 2010. – Vol. 121. №8. – P.1047-1060.
4. AHA/ACCF/HRS Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death // Circulation. – 2008. – Vol. 118. №14. – P.1497-1518.
5. Comprehensive Electrocardiology. Edited by P.W. Macfarlane et al. 2nd Edition. – 2011. – 2291 p.
6. Goldenberg I., Moss A.J., Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". Journal of Cardiovascular Electrophysiology // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17. №3. – P.333-336.
7. Hofman N., Wilde A.A.M., Kaab S., et al. Diagnostic criteria

for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. №5. – P.575-580.

8. Johnson J.N., Ackerman M.J. QTc: how long is too long? // Br. J. Sports Med. – 2009. – Vol. 43. №9. – P.657-662.

9. Martin A.B., Perry J.C., Robinson J.L., et al. Calculation of QTc duration and variability in the presence of sinus arrhythmia // The American journal of cardiology. – 1995. – Vol. 75. №14. – P.950-952.

10. Medeiros-Domingo A., Iturralde-Torres P., Ackerman M.J. Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome // Rev. Esp. Cardiol. 2007. – Vol. 60. №7. – P.739-752.

11. Rautaharju P.M., Zhang Z.M. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P.1211-1218.

12. Taggart N.W., Carla M., Tester D.J., et al. Diagnostic Miscues in Congenital Long-QT Syndrome // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P.2613-2620.

13. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2001. – Vol. 22. – P.1374-1450.

14. Viskin S., Rosovski U., Sands A.J., et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. №6. – P.569-574.

Информация об авторах: Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры, руководитель кардиоаритмологического центра, e-mail: fbelyalov@mail.ru; Иванова Ольга Александровна – кардиолог, врач функциональной диагностики; Хрулева Ирина Геннадьевна – заведующий отделением; Чайкисов Юрий Сергеевич – заведующий отделением; Хамаева Александра Алексеевна – врач-кардиолог.

© РОМАНОВА Е.В., САРАЕВА Н.О., ЩЕРБАКОВА А.В. – 2012
УДК 616 - 006.448 - 08

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Елена Владимировна Романова¹, Наталья Орестовна Сараева^{1,2}, Александра Витальевна Щербакова³
(¹Иркутская Областная ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова, ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доцент В.Г. Пустозеров)

Резюме. Проведена оценка эффективности и токсичности велкейдсодержащих схем у больных с множественной миеломой. Общий ответ на велкейдсодержащие программы химиотерапии, используемые у больных множественной миеломой в первой и второй линии терапии, составил 91,6% и 86,9% соответственно. Проявлениями токсичности велкейдсодержащих программ химиотерапии являются периферическая полинейропатия (38,2%), астенический (20,0%), инфекционный (14,2%), гематологический (15,3%), диспепсический (7,1%), кожный синдром (7,1%).

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомиб, химиотерапия.

THE EXPERIENCE OF USE OF BORTEZOMIB IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

E. V. Romanova¹, N. O. Saraeva², A. V. Scherbacova³
(¹Regional Clinical Hospital, ²Irkutsk State Medical University, ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)