

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБЫ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

*Детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма на базе ФГБУ «МНИИ педиатрии
и детской хирургии» Минздрава России*

С целью исследования параметров, характеризующих продолжительность и дисперсию реполяризации желудочков у больных с 1 и 2 вариантами синдрома удлиненного интервала QT при изменениях частоты сердечных сокращений на фоне пробы с физической нагрузкой обследовано 74 ребенка.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, частота сердечных сокращений, проба с физической нагрузкой, синкопальные состояния, внезапная смерть, генетическое исследование

To assess parameters pertinent to duration and dispersion of ventricular repolarization in patients with Types 1 and 2 of the long QT syndrome during the changing heart rate at the background of gradual physical exercise test, 74 pediatric patients were examined.

Key words: long QT syndrome, heart rate, physical exercise test, syncope, sudden death, genetic investigation

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) - это наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и высоким риском развития повторных синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти, обусловленных полиморфной желудочковой тахикардией (torsade de pointes) [1]. Характерным для синдрома является увеличение длительности желудочковой реполяризации [1, 2]. Основной диагностический критерий - удлинение корригированного интервала QT (QTc), вычисляемого по формуле Базетта [3], свыше 440 мс. Помимо удлинения QT, P.Schwartz и соавт. (1985, 1993) предложили дополнительные критерии для диагностики синдрома [4, 5]. Клинико-генетическая неоднородность СУИQT легла в основу дифференцированного подхода к лечению различных вариантов [6-9], диагностика которых базируется на методах генетического анализа. По мере накопления информации в области молекулярно-генетических исследований у больных с СУИQT, выявляется все больше новых мутаций и их комбинаций. В то же время, применение генетического анализа в широкой клинической практике не всегда доступно [10]. Именно выявление генетической гетерогенности заболевания и сложность его молекулярной диагностики стали причиной многочисленных исследований в области неинвазивной дифференциальной диагностики вариантов синдрома.

В настоящее время разработаны клинико-электрокардиографические критерии диагностики трех наиболее распространенных молекулярно-генетических вариантов СУИQT, что позволяет до получения результатов генетического исследования сориентироваться в подборе антиаритмической терапии [1, 10]. Однако, точность догенетической диагностики вариантов СУИQT все еще недостаточно высока, что требует дополнительных исследований, в том числе в области разработки электрокардиографических (ЭКГ) критериев. Так, даже в относительно генетически однородной популяции больных с 1 вариантом синдрома (LQT1), обуслов-

ленным специфической мутацией калиевого канала, длительность интервала QT на ЭКГ значительно варьирует [11], что не всегда позволяет дифференцировать больных от здоровых с пограничными значениями этого показателя [12, 13].

Дополнительную важную информацию в спорных случаях дает оценка морфологии зубца T [14, 15] и адаптации длительности интервала QT к повышению ЧСС при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой [10, 16]. Данному исследованию присвоен класс показаний IIb (ACC/AHA Guidelines, 1997) [17]. Так, клиническими исследованиями установлено, что неадекватное укорочение интервала QT при повышении ЧСС характерно для больных с СУИQT [18, 19]. Необходимо, однако, отметить, что исследования изменения продолжительности интервала QT на нагрузке, проводимые без учета генетической неоднородности больных с СУИQT, дали неоднозначные результаты [20-24]. С момента открытия генетической гетероген-

Таблица 1.

Клиническая и электрокардиографическая характеристики пациентов с СУИQT

	LQT1 (n = 45)	LQT2 (n = 29)
Средний возраст (годы)	13,9±3,6	12,8±3,1
Возрастной интервал (годы)	4-17	5-17
Лица мужского пола, n (%)	16 (36)	10 (35)
Пациенты с синкопе, n (%)	23 (51)	19 (66)
Пациенты, получающие ББ, n (%)	26 (58)	18 (62)
ЧСС на ЭКГ в покое (уд/мин)	73±12	73±19
QT на ЭКГ покоя (мс) (Q25 - Q75)	416±41* (380-420)	436±52* (400-460)
QTc на ЭКГ покоя (мс) (Q25 - Q75)	457±39* (438-473)	474±24* (456-488)

где, * - $p < 0,05$ - LQT1 по сравнению с LQT2, ББ - бета-блокаторы, Q25 - Q75 - соответствующие квартили

ности СУИQT исследователей заинтересовала оценка динамики интервала QT на нагрузке при различных вариантах синдрома. В 1995 г. P.Schwartz с соавт. впервые показали, что пациенты с мутацией в гене HERG (LQT2) по сравнению с больными, имеющими мутацию в гене SCN5A (LQT3), характеризуются меньшим укорочением QT при повышении ЧСС [25]. Исследование H.Swan и соавт. (1999 г.) показало, что укорочение QT на нагрузке при LQT2 существенно более выражено по сравнению с таковым при LQT1. Кроме того, в этом исследовании показано, что больные с LQT1 характеризуются достоверно более низким приростом ЧСС на физическую нагрузку [26].

Исследования влияния ЧСС на длительность интервала QT у детей немногочисленны и, как правило, не включают дифференцированную оценку по генети-

ческим вариантам синдрома [20, 27-31]. Поэтому целью данной работы явилось детальное исследование параметров, характеризующих продолжительность и дисперсию реполяризации желудочков у больных с 1 и 2 вариантами синдрома удлиненного интервала QT при изменениях частоты сердечных сокращений на фоне пробы с физической нагрузкой для выявления специфических маркеров данных молекулярно-генетических вариантов синдрома у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 74 ребенка с СУИQT. В первую группу вошли 45 детей в возрасте от 4 до 17 лет (13,9±3,6 лет: 36% мальчиков) с генетически подтвержденным LQT1: 23 из них (51%) имели повторные синкопаль-

ные состояния в анамнезе. Синкопе были связаны с физической нагрузкой, провоцировались эмоциями и звуковыми раздражителями. Вторую группу составили 29 больных с мутациями в гене KCNH2 (LQT2) в возрасте от 5 до 17 лет (12,8±3,1 лет: 35% мальчиков). У 19 из этих больных (66%) имели место синкопальные состояния в анамнезе. Синкопе провоцировались физической нагрузкой, эмоциями, громким звуком, а также развивались во время отдыха. Специфическую антиаритмическую терапию на момент исследования получали 26 больных из группы LQT1 и 18 - из группы с LQT2. Клиническая и ЭКГ характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проведено полное кардиологическое клинико-инструментальное обследование, включая стандартную ЭКГ в покое и различных функциональных состояниях, доплер-эхокардиографическое исследование. Во всех группах больных эхокардиографическое исследование позволило исключить структурные изменения в сердце. Поскольку в нашей предыдущей работе (Калинин Л.А. и соавт., 2011) [31] уже было показано, что больные с СУИQT достоверно отличаются от здоровых как по значениям интервалов QT и QTc, так и по параметрам ЧСС в покое и на нагрузке, в данном исследовании сравнения со здоровыми детьми не проводились.

Стресс-тест проводился с использованием беговой дорожки (тредмила) с постоянной регистрацией ЭКГ (система нагрузочных тестов «CardioSoft», General Electric Healthcare). Проба осуществлялась по стандартному протоколу Bruce (Bruce, 1971: Cumming, 1978) [32-34] до достижения ЧСС 170 уд/мин или появления усталости. По-

Таблица 2.
Значения параметров ЭКГ на этапах пробы с физической нагрузкой у больных с СУИQT (среднее ± стандартное отклонение (Q25-Q75)).

Параметры ЭКГ	LQT1 (n=45)	LQT2 (n=29)	p (M-W)
Преднагрузка			
ЧСС, уд/мин	73±12 (65-84) #	73±19 (63-75) #	
QT, мс	416±41 (380-420)	436±52 (400-460) #	0,02
QTc, мс	457±39 (438-473) #	474±24 (456-488) #	0,005
QTp, мс	345±35 (320-360) #	349±44 (320-375) #	
QTpc, мс	378±36 (352-396) #	377±39 (377-393) #	
QTd, мс	41±28 (20-50) #	95±41 (70-130) #	<0,001
QTp-e, мс	74±27 (60-80)	92±37 (70-100) #	0,009
Нагрузка			
ЧСС, уд/мин	125±22 (110-140)	133±22 (116-150)	
QT, мс	344±44 (320-380)	299±37 (280-320)	<0,001
QTc, мс	490±34 (469-519)	439±37 (413-469)	<0,001
QTp, мс	277±41 (260-300)	227±35 (205-260)	<0,001
QTpc, мс	394±41 (358-424)	327±45 (298-352)	<0,001
QTd, мс	31±16 (20-40)	28±12 (20-40)	
QTp-e, мс	69±19 (60-80)	73±29 (50-95)	
[delta QTc] ₁ , мс	33±39 (+20-+54)	-35±45 (-68-+4)	<0,001
Восстановление			
ЧСС, уд/мин	82±13 (75-90)	82±14 (74-95)	
QT, мс	410±45 (380-420)	395±41 (370-420)	
QTc, мс	476±33 (452-500)	460±36 (436-479)	
QTp, мс	341±36 (320-360)	317±44 (285-345)	
QTpc, мс	396±30 (376-414)	341±42 (352-394)	0,01
QTd, мс	45±37 (20-60)	69±38 (60-100)	0,004
QTp-e, мс	69±16 (60-80)	78±27 (60-90)	
[delta QTc] ₂ , мс	15±35 (+1-+37)	-23±46 (-50-+8)	<0,001
[delta QTc] ₃ , мс	-18±20 (-32--5)	14±28 (-6-+32)	<0,001

здесь и далее, p (M-W) - достоверность различий LQT1 по сравнению с LQT2 (Mann-Whitney U Test), # - p<0,05 - сравнение внутри групп - достоверное отличие преднагрузка-нагрузка (Wilcoxon Matched Pairs Test), [delta QTc]₁ = QTc нагрузка - QTc преднагрузка, [delta QTc]₂ = QTc нагрузка - QTc восстановление, [delta QTc]₃ = QTc преднагрузка - QTc восстановление

сле этого ЭКГ продолжали регистрировать в течение 5 минут в положении стоя (фаза восстановления).

В ходе исследования применялась стандартная ЭКГ в 12 отведениях на скорости 50 мм/с с усилением 0,1 мВ/мм. У всех пациентов исследования выполнялись на синусовом ритме, в условиях нормального атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения. Интервал QT измерялся в покое и на нагрузке во II стандартном отведении. При затруднениях в оценке окончания зубца T, измерение интервала QT проводилось в левых грудных отведениях (V5). Интервал QT измерялся двумя независимыми экспертами от начала комплекса QRS до окончания зубца T, определявшегося как пересечение изолинии с касательной, построенной в области наиболее выраженного снижения зубца T [35, 36]. QTc определялся по формуле Базетта [3]: $QTc = QT \text{ (мс)} / \sqrt{RR \text{ (сек)}}$. Измерялся интервал QTp от начала комплекса QRS до вершины зубца T, который также корректировался по формуле Базетта и обозначался как QTpc. Оценивался также показатель QTpe (QT peak-end) как ЭКГ эквивалент трансмуральной дисперсии реполяризации [37]. QTpe рассчитывался как разница между QT и QTp. Дисперсия интервала QT (QTd) оценивалась как разница между наибольшим и наименьшим значение интервала QT в 12 отведениях [38].

Параметр $[\Delta QTc]$ применялся для оценки изменения ЧСС на нагрузке $[\Delta QTc]_1 = (QTc \text{ нагрузка} - QTc \text{ преднагрузка})$ [39] и для оценки восстановления исходных значений QTc ($[\Delta QTc]_2 = (QTc \text{ нагрузка} - QTc \text{ восстановление})$): $[\Delta QTc]_3 = (QTc \text{ преднагрузка} - QTc \text{ восстановление})$ [40]).

Сравнение ЭКГ показателей в различных фазах исследования и группах обследованных проводилось с использованием тестов Вилкоксона и Манна-Уитни, соответственно. Для оценки оптимальных пороговых значений показателей, применяемых в дифференциально-диагностических целях, рассчитывали характеристические кривые (ROC) и показатель площади под ROC-кривой (AUC). Статистический анализ производился в программе Statistica. Данные представлены в форме «среднее \pm стандартное отклонение» (Mean \pm SD), а также в виде 25 и 75 перцентилей (Q25 - Q75). Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Максимальная ЧСС на нагрузке достигала 170 в мин (125 ± 22 в мин) в группе LQT1, и 175 в мин (133 ± 22 в мин) в группе LQT2. Зна-

чения ЧСС на всех этапах пробы по группам достоверно не различались (табл. 2). Нарушений сердечного ритма у обследованных при выполнении стресс-теста

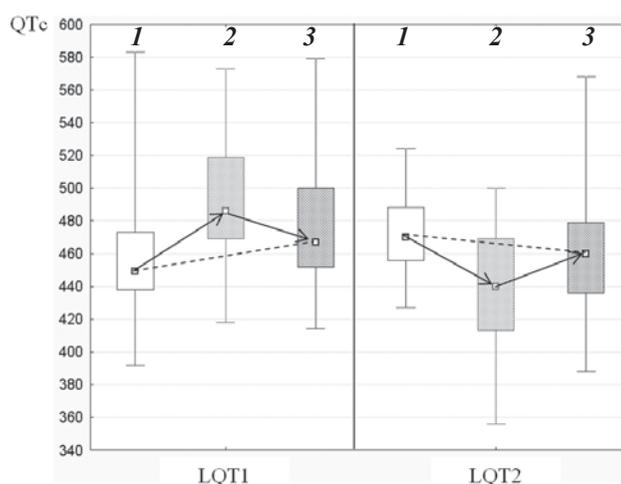


Рис. 1. Динамика интервала QTc у больных с LQT1 и LQT2 на этапах пробы с физической нагрузкой (медиана, Q25 - Q75, минимальное-максимальное значение), где 1 - преднагрузка, 2 - максимальная нагрузка, 3 - восстановление.

Таблица 3.

Значения параметров ЭКГ на этапах пробы с физической нагрузкой у больных с СУИQT без антиаритмической терапии (среднее \pm стандартное отклонение (Q25 - Q75))

	LQT1 (n=19)	LQT2 (n=11)	p (M-W)
ЧСС предн, уд/мин	79 \pm 12 (68-87)	85 \pm 25 (67-95)	
QT предн, мс	398 \pm 28 (380-410) #	402 \pm 54 (380-440) #	
QTc предн, мс	455 \pm 39 (421-469) #	467 \pm 20 (455-484)	
QTp предн, мс	326 \pm 23 (304-340) #	337 \pm 29 (310-360) #	
QTpc предн, мс	370 \pm 35 (347-388) #	390 \pm 7 (386-395) #	
QTd предн, мс	37 \pm 19 (20-50)	71 \pm 39 (30-100) #	p=0,04
QTpe предн, мс	74 \pm 12 (70-80) #	71 \pm 9 (60-80)	
ЧСС нагр, уд/мин	137 \pm 19 (118-150)	145 \pm 16 (130-154)	
QT нагр, мс	327 \pm 56 (290-350)	287 \pm 29 (280-300)	p=0,03
QTc нагр, мс	476 \pm 36 (444-493)	445 \pm 34 (438-469)	p=0,04
QTp нагр, мс	258 \pm 40 (225-280)	216 \pm 35 (180-260)	p=0,02
QTpc нагр, мс	388 \pm 45 (351-417)	317 \pm 33 (300-338)	p=0,003
QTd нагр, мс	33 \pm 15 (20-40)	21 \pm 11 (10-30)	
QTpe нагр, мс	60 \pm 15 (55-70)	70 \pm 27 (40-100)	
$[\Delta QTc]_1$, мс	22 \pm 37 (14-39)	-22 \pm 44 (-56-+15)	p=0,003
ЧСС восст, уд/мин	89 \pm 11 (80-97)	89 \pm 14 (80-97)	
QT восст, мс	387 \pm 19 (380-400)	373 \pm 25 (350-400)	
QTc восст, мс	468 \pm 31 (452-471)	454 \pm 28 (436-479)	
QTp восст, мс	320 \pm 16 (305-325)	311 \pm 30 (280-340)	
QTpc восст, мс	390 \pm 26 (378-401)	381 \pm 27 (358-393)	
QTd восст, мс	34 \pm 19 (20-35)	49 \pm 28 (30-70)	
QTpe восст, мс	65 \pm 10 (60-70)	61 \pm 7 (60-70)	
$[\Delta QTc]_2$, мс	6 \pm 37 (-8-+26)	-12 \pm 50 (-23-+18)	
$[\Delta QTc]_3$, мс	-17 \pm 19 (-24--5)	14 \pm 22 (-8-+24)	p=0,004

где, пред - преднагрузка, нагр - нагрузка, восст - восстановление

не зарегистрировано. Продолжительность интервалов QT и QTc на этапе преднагрузки была достоверно выше в группе LQT2, в то время как на максимуме нагрузки достоверно большие значения QT и QTc отмечались у больных с LQT1. Таким образом, динамика QTc на нагрузке в группах LQT1 и LQT2 была разнонаправленной: у детей с LQT1 интервал QTc увеличивался, в то время как у больных с LQT2 он уменьшался (получены

достоверные отличия при сравнении QTc на преднагрузке и максимуме нагрузки) (рис. 1). Показатель $[\Delta QTc]_1$, отражающий динамику изменения интервала QTc на нагрузке, был достоверно выше в группе LQT1 за счет увеличения QTc на нагрузке.

Интервал QT_р, в исходе не отличавшийся по длительности между группами, на нагрузке имел достоверно большее значение в группе LQT1. Аналогичная

Сравнительный анализ параметров ЭКГ на этапе преднагрузки у больных с СУИQT в зависимости от антиаритмической терапии (среднее ± стандартное отклонение (Q25 - Q75)).

		ББ -	ББ +	p (M-W)
ЧСС, уд/мин	LQT1*	78±12 (68-87)	70±10 (68-77)	p=0,02
	LQT2*	85±25 (67-95)	67±10 (60-74)	p=0,02
QT, мс	LQT1	398±28 (380-410)	428±44 (400-440)	p=0,005
	LQT2	402±54 (380-440)	456±39 (430-480)	p=0,004
QTc, мс	LQT1	452±38 (421-461)	460±40 (438-478)	
	LQT2	467±20 (455-484)	478±26 (457-500)	
QT _р , мс	LQT1	326±23 (305-340)	357±36 (330-370)	p=0,001
	LQT2	337±29 (310-360)	354±49 (340-390)	
QT _{рс} , мс	LQT1	370±35 (347-388)	384±36 (352-405)	
	LQT2	390±7 (386-395)	371±45 (370-391)	
QTd, мс	LQT1	37±19 (20-50)	44±33 (20-50)	
	LQT2	71±39 (30-100)	105±38 (75-140)	
QT _{р-е} , мс	LQT1	74±12 (70-80)	74±33 (60-80)	
	LQT2	71±9 (60-80)	100±41 (70-110)	p=0,03

Здесь и в табл. 5 и 6, ББ - бетаадреноблокаторы, * число больных ББ+ с LQT1 - 26, с LQT2 - 18; число больных ББ- с LQT1 - 19, с LQT2 - 11. p (M-W) - достоверность различий ББ- по сравнению с ББ+ (Mann-Whitney U Test)

Таблица 5.

Сравнительный анализ параметров ЭКГ на максимальной нагрузке у больных с СУИQT в зависимости от антиаритмической терапии (среднее ± стандартное отклонение (Q25 - Q75)).

		ББ -	ББ +	p (M-W)
ЧСС, уд/мин	LQT1	138±20 (118-150)	116±19 (100-130)	p=0,001
	LQT2	145±16 (130-154)	126±21 (114-140)	p=0,01
QT, мс	LQT1	317±36 (290-340)	362±38 (330-400)	p=0,0004
	LQT2	287±30 (280-300)	306±40 (280-330)	
QTc, мс	LQT1	476±36 (444-493)	500±30 (476-526)	p=0,01
	LQT2	445±34 (438-469)	435±39 (400-472)	
QT _р , мс	LQT1	258±40 (225-280)	289±37 (260-320)	p=0,02
	LQT2	216±35 (180-260)	231±36 (210-260)	
QT _{рс} , мс	LQT1	388±45 (351-417)	398±39 (363-430)	
	LQT2	317±33 (300-338)	332±49 (296-361)	
QTd, мс	LQT1	33±15 (20-40)	30±17 (20-40)	
	LQT2	21±11 (10-30)	31±12 (20-40)	
QT _{р-е} , мс	LQT1	60±15 (55-70)	75±19 (60-90)	p=0,01
	LQT2	70±27 (40-100)	75±30 (50-90)	
[delta QTc] ₁ , мс	LQT1	22±37 (14-39)	39±39 (23-67)	
	LQT2	-22±44 (-56-+15)	-43±45 (-76--6)	

картина прослеживается в отношении QT_{рс}. Дисперсия QT (QTd) исходно на преднагрузке была больше у больных с LQT2, однако с увеличением ЧСС различия уменьшались, и на фоне нагрузки данный показатель в обеих группах достоверно не различался. Показатель QT_{р-е} исходно при LQT2 превышал таковой при LQT1, однако с приростом ЧСС на нагрузке, демонстрировал сходные значения в обеих группах.

Значения $[\Delta QTc]_2$ были достоверно выше в группе LQT1. Это связано с тенденцией к сокращению интервала QTc, измеренного в период восстановления по сравнению с QTc на нагрузке при LQT1 и с увеличением - при LQT2. В то же время, значения $[\Delta QTc]_3$ были выше в группе LQT2, что обусловлено тем, что не происходит окончательного возвращения интервала QTc к исходным значениям к 5 минуте восстановления.

У больных с LQT1, имевших синкопе в анамнезе, были выявлены достоверно большие значения, чем у детей без синкопе, для следующих показателей: QT преднагрузка, QT_р преднагрузка, QT нагрузка, QT_р нагрузка, QTd нагрузка, QT восстановление, QT_р восстановление. Значения ЧСС нагрузки и ЧСС восстановления были в данной группе достоверно ниже. Выявленная закономерность связана с применением бета-блокаторов у большинства больных с синкопальными состояниями.

Результаты анализа ЭКГ данных детей, не получавших антиаритмическую терапию на момент проведения пробы с дозированной физической нагрузкой, представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, в целом, динамика показателей остается аналогичной таковой в сме-

шанной группе, а уменьшение количества достоверно отличающихся показателей и увеличение значений P может быть объяснено меньшим количеством детей в группах.

В табл. 4-6 представлен анализ влияния антиаритмической терапии на ЭКГ показатели в зависимости от варианта СУИQT. Как видно из представленных данных, бета-блокаторы оказывают контролирующее действие на ЧСС и связанное с этим влиянием некоторое повышение значений QT и ряда его производных (QTp, QTpe). Также необходимо отметить, что значения QTc на нагрузке у больных с LQT1, получавших бета-блокаторы, были достоверно выше в сравнении с детьми из этой же группы, не получавшими эти препараты (500±30 мс по сравнению с 476±36 мс), что было обусловлено назначением специфической терапии детям с более тяжелым течением заболевания.

Дифференциально-диагностические критерии

Мы применили метод характеристических кривых для оценки показателей, имевших достоверные отличия на нагрузке и восстановлении в группах LQT1 и LQT2 (табл. 7). Согласно показателю AUC, наибольшей информативностью из достоверно отличавшихся показателей в порядке убывания обладали: $[\Delta QTc]_1$, QTpc на нагрузке, QTd преднагрузка, QTc нагрузка, $[\Delta QTc]_3$. Однако, принимая во внимание, что наиболее распространенной является оценка показателя QTc, в качестве дифференциально-диагностических критериев LQT1 для клинической практики можно рекомендовать значения $[\Delta QTc]_1 > 10$ мс, QTc на максимуме нагрузки ≥ 460 мс и $[\Delta QTc]_3 < 10$ мс. В табл. 8 приведены аналогичные дифференциально-диагностические критерии LQT1 для детей, не получающих бета-блокаторы. Значения этих показателей практически не отличаются от таковых на фоне приема терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании не было выявлено отличий в динамике ЧСС на нагрузке у детей с LQT1 и LQT2. Как и предполагалось, у больных с СУИQT, получавших бета-блокаторы, отмечены достоверно более низкие значения ЧСС на всех этапах пробы. Длительность реполяризации (интервал QT) служит одним из основных диагностических критериев СУИQT. Однако, в ряде случаев, даже в семьях больных с СУИQT, длительность интервала QT не позволяет установить всех членов семей с наследственным вариантом синдрома, так как до 30% больных могут не иметь очевид-

ного увеличения интервала QT [40]. Феномен неадекватного укорочения QT на нагрузке позволяет внести ясность в сложных для диагностики случаях. Наиболее информативной является оценка интервала QTc. Этот показатель проявил себя как наиболее достоверный в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе СУИQT.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами зарубежных исследований на взрослых пациентах, показавших, что в целом для больных с СУИQT характерно уменьшение длительности желудочковой реполяризации на нагрузке [16, 41, 42]. Аналогично работам [41-44], наше исследование выявило отличия в длительности и динамике интервалов QT и QTc на нагрузке в зависимости от генетического варианта синдрома (LQT1, LQT2). Динамика сокращения интервала QT на нагрузке у детей с LQT2 была максимально выражена, что согласуется с работой H.Swan и соавт. [26], показавших, что сокращение интервала QT при LQT1 практически не отличается от контроля, тогда как при LQT2 оно выражено. В работах P.Schwartz и соавт. также были подтверждены различия в изменениях длительности желудочковой реполяризации в ответ на увеличение ЧСС при разных генетических вариантах синдрома [25, 45]. Разнонаправленная динамика изменения интервала QTc, показанная в нашей работе, согласуется с данными работ [13, 40, 43, 44, 46]. В ряде исследований [41, 47], показывающих удлинение QTc на нагрузке как при LQT1, так и при LQT2, тем не менее, отмечается, что более выраженное увеличение QTc имеет место при LQT1 по сравнению с LQT2.

Таблица 6.

Сравнительный анализ параметров ЭКГ в восстановительном периоде у больных с СУИQT в зависимости от антиаритмической терапии (среднее ± стандартное отклонение (Q25 - Q75)).

		ББ -	ББ +	p (M-W)
ЧСС, уд/мин	LQT1	89±11 (80-97)	78±13 (68-87)	p=0,005
	LQT2	89±14 (80-97)	79±13 (73-85)	
QT, мс	LQT1	387±19 (380-400)	425±50 (400-440)	p=0,0005
	LQT2	373±26 (350-400)	406±44 (370-430)	p=0,046
QTc, мс	LQT1	468±31 (452-471)	480±34 (451-500)	
	LQT2	454±28 (436-479)	463±40 (443-477)	
QTp, мс	LQT1	320±16 (305-325)	353±39 (320-380)	p=0,001
	LQT2	311±30 (280-340)	319±49 (300-360)	
QTpc, мс	LQT1	390±26 (378-401)	400±32 (376-427)	
	LQT2	382±27 (358-393)	366±47 (349-395)	
QTd, мс	LQT1	34±19 (20-35)	52±44 (20-80)	
	LQT2	49±28 (30-70)	78±39 (55-100)	
QTp-e, мс	LQT1	65±10 (60-70)	72±19 (60-90)	
	LQT2	61±7 (60-70)	84±30 (60-100)	p=0,04
$[\Delta QTc]_2$, мс	LQT1	6±37 (-8-+26)	20±33 (9-47)	
	LQT2	-12±50 (-23-+18)	-28±45 (-61-+4)	
$[\Delta QTc]_3$, мс	LQT1	-17±19 (-24--5)	-20±21 (-32--6)	
	LQT2	14±22 (-8-+24)	15±31 (-2-+32)	

По результатам нашего исследования, показатель $[\Delta QTc]_1$, отражающий степень прироста QTc на нагрузке, служит наиболее точным, простым и доступным дифференциально-диагностическим критерием. Динамика показателя QTc на восстановлении была сходна с результатами, полученными в работе J.Horner и соавт. (2010) [40]. Дифференциально-диагностические значения параметров QTc recovery latency, вычисляемого по формуле $[QTc \text{ 1 мин. восстановления} - QTc \text{ 5 мин. восстановления}]$ и $[\Delta QTc] = (QTc \text{ 3 мин. восстановления} - QTc \text{ преднагрузка})$, аналогичных использованным нами $[\Delta QTc]_2$ и $[\Delta QTc]_3$, отличались незначительно в пределах различий методических подходов к измерению в зависимости от длительности восстановления. Так по данным P.Aziz и соавт. (2011), диагностическая значимость показателя ΔQTc на восстановлении существенно зависит от времени измерения (3, 5 или 7 минута) [43].

Показатели QTd и QTp-e, отражающие степень выраженности пространственной и трансмуральной дисперсии реполяризации [38, 48], были достоверно выше в группе LQT2 на преднагрузке, однако на нагрузке отличия между группами сглаживались, что было обусловлено уменьшением выраженности дисперсии у больных с LQT2. Наши результаты согласуются с данными A.Hekkala и соавт. (2010), показавшими что значения Tr-e на нагрузке при LQT1 не меняются и сокращаются при LQT2 [37].

Таблица 7.

Расчет пороговых значений для диагностики LQT1 по результатам пробы с дозированной физической нагрузкой по данным характеристической кривой

	AUC	Cutoff	Se, %	Sp, %
QTp-e преднагрузка, мс	0,61	< 70	63	63
QT нагрузка, мс	0,76	> 320	76	72
$[\Delta QTc]_2$, мс	0,76	> 9	72	78
QTp нагрузка, мс	0,80	> 270	65	88
$[\Delta QTc]_3$, мс	0,83	< 10	93	63
QTc нагрузка, мс	0,84	> 459	84	69
QTd преднагрузка, мс	0,85	< 50	81	83
QTpc нагрузка, мс	0,85	> 339	95	71
$[\Delta QTc]_1$, мс	0,90	> 11	89	86

Таблица 8.

Расчет пороговых значений для диагностики LQT1 по результатам пробы с дозированной физической нагрузкой для больных без антиаритмической терапии по данным характеристической кривой.

	AUC	Cutoff	Se, %	Sp, %
QT нагрузка, мс	0,70	> 300	0,74	0,64
QTc нагрузка, мс	0,71	> 462	0,72	0,73
QTp нагрузка, мс	0,79	> 230	0,75	0,71
$[\Delta QTc]_1$, мс	0,83	> 6	0,84	0,72
$[\Delta QTc]_3$, мс	0,85	< 10	0,94	0,67
QTpc нагрузка, мс	0,90	> 339	0,94	0,86

Морфологии зубца T по данным ряда авторов служит дополнительным диагностическим признаком для выявления больных с СУИQT и проведения дифференциальной диагностики [15, 44]. Как было показано в нашей предыдущей работе [31], также как и у взрослых, у детей с СУИQT в покое этот показатель демонстрировал высокую дифференциально-диагностическую значимость, однако на фоне физической нагрузки исходные различия между молекулярно-генетическими вариантами сглаживались.

Таким образом, наиболее распространенная форма синдрома - LQT1 - характеризуется значительным увеличением интервала QTc при повышении ЧСС на нагрузке, что также отражается в увеличении показателей ΔQTc и QTpc. При LQT2 сокращение интервала QTc достоверно более выражено, чем в группе LQT1. Для LQT2 показано уменьшение выраженности дисперсии реполяризации на нагрузке (интервалы QTd, QTp-e).

Выявленные различия важно учитывать особенно в сложных диагностических случаях, когда измерение интервала QT и оценка состояния реполяризации в покое носят сомнительный характер, а факторы, провоцирующие синкопе, не являются достаточно специфичными. Удлинение интервала QTc на нагрузке в этих случаях служит важным дифференциально-диагностическим критерием, свидетельствующим в пользу LQT1. Применение критерия $[\Delta QTc]_1 > 10$ мс позволяет провести дифференциальную диагностику этого варианта с LQT2. Для диагностики в пограничных случаях допустимо также ориентироваться на значения длительности интервала QTc на нагрузке > 460 мс.

Несмотря на то, что, по мнению ряда авторов, применение бета-блокаторов влияет на взаимоотношение между длительностью интервала QT и ЧСС, а также оказывает контролирующее влияние на прирост ЧСС [42, 49], большинство исследований, включая настоящее, подтверждает, что это влияние не существенно с точки зрения дифференциальной диагностики LQT1 и LQT2 [12, 40, 42, 43, 50]. Прием бета-блокаторов не оказывал существенного влияния на динамику QT, дисперсии QT и трансмуральной дисперсии реполяризации на пробе с физической нагрузкой при LQT1 и LQT2.

Ограничения настоящего исследования и направления будущих исследований

Ограничения исследования связаны с относительной немногочисленностью групп с генетически подтвержденными вариантами врожденного СУИQT, что, в частности, послужило причиной не включения в настоящее исследование группы пациентов с LQT3. Это ограничение будет преодолено при расширении молекулярно-генетической диагностики в этой группе больных.

Кроме того, выявление синдрома у больных с высоким риском внезапной сердечной смерти на момент диагностики, требовало незамедлительного назначения терапии бета-блокаторами, что не позволило в ряде случаев оценить влияние фи-

зической нагрузки на интервал QT до назначения этих препаратов. В то же время, как отмечалось выше, это ограничение представляется относительным в связи с тем, что влияние бета-блокаторов на наиболее значимые в нашем исследовании маркеры вариантов синдрома не подтвердилось.

Планируется также оценить в российской выборке детей с СУИQT клиническую значимость предложенных другими авторами методов диагностики, таких как линейная регрессия QT/ЧСС, оценка феномена гистерезиса - продолжения сокращения QT на восстановлении, а также ряда других.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром удлиненного интервала QT. Под ред. Школьниковой М.А. - М.: Медпрактика, 2001, 128 с.
2. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. Fundamentals of clinical cardiology: the long QT syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 378-90.
3. Bazett HC. An analysis of the time relationships of the heart. *Heart* 1920; 7: 353-70.
4. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 2: 399-411.
5. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-4.
6. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(19): 1866-74.
8. Ruan Y, Liu N, Napolitano C, Priori SG. Therapeutic strategies for long-QT syndrome: does the molecular substrate matter? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1(4): 290-7.
9. Moss AJ, Goldenberg I. Importance of Knowing the Genotype and the Specific Mutation When Managing Patients with Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1(3): 219-26.
10. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(24): 2291-300.
11. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005 Jun; 2(6): 569-74.
12. Swan H, Saarinen K, Kontula K et al. Evaluation of QT interval duration and dispersion and proposed clinical criteria in diagnosis of long QT syndrome in patients with a genetically uniform type of LQT1. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(2): 486-91.
13. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011 Nov 15; 124(20): 2187-94.
14. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-34.
15. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM et al. Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long QT syndrome-ECG findings identify genotypes. *Circulation*. 2000; 102: 2849-2855.
16. Wong J, Skanes AC, Yee R et al. QT response to exercise maneuvers predicts genotype in long QT syndrome. *Circulation*. 2008; 118: S 832.
17. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997; 96(1): 345-54.
18. Lisker SA, Finkelstein D. The cardio-auditory syndrome of Jervell and Lange-Nielson: report of an additional case with radioelectrocardiographic monitoring during exercise. *Am J Medical Sciences* 1966; 252: 458-64.
19. Phillips J, Ichinose H. Clinical and pathologic studies in the hereditary syndrome of a long QT interval, syncopal spells and sudden death. *Chest* 1970; 58: 236-42.
20. Weintraub RG, Gow RM, Wilkinson JL. The congenital long QT syndromes in childhood. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 674-80.
21. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K. Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. *PACE* 1991; 14: 1966 -70.
22. Linker NJ, Camm AJ, Ward DE. Dynamics of ventricular repolarisation in the congenital long QT syndromes. *Br Heart J*. 1991; 66(3): 230-7.
23. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW. Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QT/QT2 in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1991; 68: 498-503.
24. Eggeling T, Hoehner M, Osterhues HH et al. Significance of noninvasive diagnostic techniques in patients with long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1992; 70(18): 1421-6.
25. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-6.
26. Swan H, Viitasalo M, Piippo K et al. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 823-829.
27. Kugler JD. Sinus nodal dysfunction in young patients with long QT syndrome. *Am Heart J* 1991; 121: 1132- 6.
28. Swan H, Toivonen L, Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998; 19: 508-513.
29. Калинин Л.А., Макаров Л.М., Чупрова С.Н. и др. Диагностические возможности тестов с физической нагрузкой при синдроме удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*, 23, 2001, с. 28-31.
30. Gao DS, Fang WY, Chiu-Man C et al. QT hysteresis in long-QT syndrome children with exercise testing. *Chin Med J (Engl)*. 2007; 120(3): 179-82.
31. Калинин Л.А., Ильдарова Р.А., Школьниковой М.А. Влияние пробы с дозированной физической нагрузкой

- на функцию синусового узла и реполяризацию у детей с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. Кардиология. 2011; 9: 49-56.
32. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease: principles and normal standards for evaluation. Ann Clin Res. 1971; 3: 323-332.
 33. Cumming GR. Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population. Am J Cardiol. 1978; 41(1): 69-75.
 34. Калинин Л.А., Капушак О.В., Школьникова М.А. Нагрузочные пробы у детей с нарушениями сердечного ритма. Педиатрия, 2009, Т.88, N5, с.47-53.
 35. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. Circulation. 1952; 6: 378 -388.
 36. Viitasalo M, Rovamo L, Toivonen L et al. Dynamics of the QT interval during and after exercise in healthy children. Eur Heart J 1996; 17: 1723-8.
 37. Hekkala AM, Viitasalo M, Väänänen H et al. Abnormal repolarization dynamics revealed in exercise test in long QT syndrome mutation carriers with normal resting QT interval. Europace. 2010 Sep; 12(9): 1296-301.
 38. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval: a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. Circulation 1994; 89: 1681-9.
 39. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ et al. Burst bicycle exercise facilitates diagnosis of latent long QT syndrome. Am Heart J. 2005; 150(5): 1059-63.
 40. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. Heart Rhythm. 2011 Nov; 8(11): 1698-704.
 41. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ et al. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Apr; 3(2): 120-5.
 42. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ et al. Effect of change in posture and exercise on repolarization in patients with long QT syndrome with HERG channel mutations. Can J Cardiol. 2005; 21(1): 33-8.
 43. Aziz PF, Wieand TS, Ganley J et al. Genotype- and mutation site-specific QT adaptation during exercise, recovery, and postural changes in children with long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Dec; 4(6): 867-73.
 44. Takenaka K, Ai T, Shimizu W et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. Circulation. 2003; 107(6): 838-44.
 45. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH et al. QTc responses to mexiletine and to heart rate changes differentiate LQT1 from LQT3 but not from LQT2 patients. Circulation 1996; 94 Suppl I: 204.
 46. Sy RW, Chattha IS, Klein GJ et al. Repolarization dynamics during exercise discriminate between LQT1 and LQT2 genotypes. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Nov; 21(11): 1242-6.
 47. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2010 May 4; 55(18): 1955-61.
 48. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. European Journal of Clinical Investigation, vol. 31, no. 7, pp. 555-557, 2001.
 49. Merri M, Moss AJ, Benhorin J et al. Relation between ventricular repolarization duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings. Findings in normal patients and patients with long QT syndrome. Circulation 1992; 85: 1816-21.
 50. Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T et al. Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(12): 1984-91.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБЫ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Л.А.Калинин, Р.А.Ильдарова, М.А.Школьникова

С целью исследования параметров, характеризующих продолжительность и дисперсию реполяризации желудочков у больных с 1 и 2 вариантами синдрома удлиненного интервала (СУИ) QT при изменениях частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне пробы с физической нагрузкой (ФН) обследовано 74 ребенка. В первую группу вошли 45 детей в возрасте от 4 до 17 лет (13,9±3,6 лет: 36% мальчиков) с генетически подтвержденным LQT1. Вторую группу составили 29 больных с мутациями в гене KCNH2 (LQT2) в возрасте от 5 до 17 лет (12,8±3,1 лет: 35% мальчиков). Специфическую антиаритмическую терапию на момент исследования получали 26 больных из группы LQT1 и 18 - из группы с LQT2. Стресс-тест проводился с использованием тредмила по протоколу Bruce до достижения ЧСС 170 уд/мин или появления усталости. Интервал QT измерялся в покое и на нагрузке во II стандартном отведении. QTc определялся по формуле Базетта. Измерялись интервал QTp от начала комплекса QRS до вершины зубца T, QTp-e (QT peak-end) как разница между QT и QTp. Дисперсия интервала QT (QTd) оценивалась как разница между наибольшим и наименьшим значение интервала QT в 12 отведениях. Параметр [delta QTc] применялся для оценки изменения ЧСС на нагрузке [delta QTc]₁ = (QTc нагрузка - QTc преднагрузка) [39] и для оценки восстановления исходных значений QTc [delta QTc]₂ = (QTc нагрузка - QTc восстановление), [delta QTc]₃ = (QTc преднагрузка - QTc восстановление).

Продолжительность интервалов QT и QTc на этапе преднагрузки была достоверно выше в группе LQT2, в то время как на максимуме нагрузки достоверно большие значения QT и QTc отмечались у больных с LQT1. Таким образом, динамика QTc на нагрузке в группах LQT1 и LQT2 была разнонаправленной: у детей с LQT1 интервал QTc увеличивался, в то время как у больных с LQT2 он уменьшался. Показатель [delta QTc]₁ был до-

стоверно выше в группе LQT1 за счет увеличения QTс на нагрузке. Интервал QTр, в исходе не отличавшийся по длительности между группами, на нагрузке имел достоверно большее значение в группе LQT1. Аналогичная картина прослеживается в отношении QTрс. Дисперсия QT (QTd) исходно на преднагрузке была больше у больных с LQT2, однако с увеличением ЧСС различия уменьшались, и на фоне нагрузки данный показатель в обеих группах достоверно не различался. Показатель QTр-е исходно при LQT2 превышал таковой при LQT1, однако с приростом ЧСС на нагрузке, демонстрировал сходные значения в обеих группах. Значения $[\Delta QTc]_2$ были достоверно выше в группе LQT1. У больных с LQT1, имевших синкопе в анамнезе, были выявлены достоверно большие значения, чем у детей без синкопе, для следующих показателей: QT преднагрузка, QTр преднагрузка, QT нагрузка, QTр нагрузка, QTd нагрузка, QT восстановление, QTр восстановление. Значения ЧСС нагрузки и ЧСС восстановления были в данной группе достоверно ниже. Выявленная закономерность связана с применением бета-блокаторов у большинства больных с синкопальными состояниями.

Таким образом, наиболее распространенная форма синдрома - LQT1 - характеризуется значительным увеличением интервала QTс при повышении ЧСС на нагрузке, что также отражается в увеличении показателей delta QTс и QTрс. При LQT2 сокращение интервала QTс достоверно более выражено, чем в группе LQT1. Для LQT2 показано уменьшение выраженности дисперсии реполяризации на нагрузке (интервалы QTd, QTр-е).

POTENTIALITIES OF GRADUAL PHYSICAL EXERCISE TEST IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GENETIC TYPES OF CONGENITAL LONG QT INTERVAL SYNDROME

L.A. Kalinin, R.A. Ildarova, M.A. Shkolnikova

To assess parameters pertinent to duration and dispersion of ventricular repolarization in patients with Types 1 and 2 of the long QT syndrome during the changing heart rate at the background of gradual physical exercise test, 74 pediatric patients were examined. Group I consisted of 45 pediatric patients aged 13.9 ± 3.6 years (4 17 years; boys: 36%) with genetically confirmed long QT syndrome of Type 1 (LQT1). Group II consisted of 29 patients with the KCNH2 gene mutations (long QT syndrome of Type 2, LQT2) aged 12.8 ± 3.1 years (5 17 years; boys: 35%). By the study inclusion, 26 patients of Group LQT1 and 18 subjects of Group LQT2 have received specific antiarrhythmic therapy. The stress test was performed on treadmill according to the Bruce protocol until reaching target heart rate of 170 bpm or development of fatigue. QT interval was measured in Lead II at rest and on exertion. QTC was calculated according to the Bazett's formula. Measured were the QTP interval from the QRS complex onset to the T-wave peak and the peak-end QT interval (QTP-E) as the difference between QT and QTP. The QT interval dispersion (QTD) was calculated as the difference between the longest and shortest QT intervals in 12 leads. The ΔQTC index was used for assessment of the heart rate response to physical exertion ($\Delta QTC1$ is QTC at exertion minus QTC pre-exertion) and of recovery of the initial QTC levels ($\Delta QTC2$ is QTC at exertion minus QTC in the recovery period; $\Delta QTC3$ is QTC pre-exertion minus QTC in the recovery period).

The QT and QTC interval duration before exertion were significantly longer in Group LQT2, whereas longer peak exertion QT and QTC intervals were found in Group LQT1. Thus, the QTC dynamics at exertion in Groups LQT1 and LQT2 were differently directed: it increased in the patients of Group LQT1 and decreased in Group LQT2. $\Delta QTC1$ was significantly higher in Group LQT1 due to an increased QTC interval at exertion. The QTP interval did not differ initially in the groups and became significantly longer at exertion in Group LQT1. The same trend was found for the QTPC interval. QTD at baseline and pre-load was more pronounced in the patients of Group LQT2; however, with the heart rate rise, the difference diminished and, at exertion, the index did not significantly differ in both groups. The QTP-E index at baseline in Group LQT2 was higher than in Group LQT1; however, with the heart rate increase at exertion, similar values were observed in both groups. The $\Delta QTC2$ values were significantly higher in Group LQT1. In the Group LQT1 subjects with a history of syncope, the following indices were higher than in children without syncope: QT pre-exertion, QTP pre-exertion, QT exertion, QTP exertion, QTD exertion, QT recovery, and QTP recovery. The values of heart rate at exertion and in the recovery period were significantly lower in the above group. The peculiar feature revealed is related to use of β -blockers in a majority of patients with syncope.

Thus, the most widespread type of the long QT syndrome (LQT1) is characterized by a considerably increased QTC interval at the background of heart rate increase at exertion, which is also reflected in increased ΔQTC and QTPC indices. In LQT2, the QTC interval shortening is more pronounced than in LQT1. For LQT2 subjects, a decreased dispersion of repolarization at exertion (intervals QTd and QTP-E) was shown.