

МЕТААНАЛИЗ ДАННЫХ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СТРЕСС-ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

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

С целью изучения роли нагрузочных тестов в дифференциальной диагностике генетических вариантов врожденного синдрома удлиненного интервала QT выполнен метаанализ наиболее значимых литературных источников.

Ключевые слова: врожденный синдром удлиненного интервала QT, велоэргометрия, тредмил-тест, изопроterenол, ментальный стресс, предсердная электрокардиостимуляция, метаанализ.

To study the role of stress-tests in differential diagnosis of genetic types of congenital long QT syndrome, meta-analysis of the most valuable literature data was performed.

Key words: congenital long QT syndrome, bicycle test, treadmill-test, isoproterenol, mental stress, atrial pacing, meta-analysis.

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) - 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]. Основные диагностические критерии базируются на оценке клинических проявлений заболевания (синкопе, злокачественные желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть) и увеличении длительности желудочковой реполяризации [1, 2]. Большую роль в качестве провоцирующего фактора для развития жизнеопасных аритмий у большинства больных с СУИQT играет физическая нагрузка, которая моделируется в клинических условиях с помощью применения стресс-теста. Дискриминационное значение этого теста с целью дифференциальной диагностики различных молекулярно-генетических вариантов синдрома является предметом специальных исследований.

С момента открытия синдрома исследователи проявляют большой интерес к разработке новых подходов к его диагностике и определению критериев риска развития жизнеугрожающих состояний. Клинико-генетическая неоднородность СУИQT стимулирует поиск дифференциально-диагностических критериев для определения его вариантов, что обусловлено различной тактикой лечения и сохраняющимися до настоящего момента сложностями со своевременной молекулярно-генетической диагностикой [3-5]. Относительная редкость заболевания, а также его генетическая и клиническая гетерогенность затрудняют разработку диагностических и прогностических маркеров в рамках одиночных научных исследований. Особенно это относится к исследованиям в группах пациентов детского возраста. Принимая во внимание, что исследования, посвященные значению нагрузочных проб в дифференциальной диагностике вариантов СУИQT, как правило, основаны на небольших объемах наблюдений неоднородных по многим параметрам, особое значение приобретает метод метаанализа как инструмента доказательной медицины.

Нами применен метаанализ как метод вторичной обработки данных однотипных исследований,

посвященных роли нагрузочных тестов (тестов с дозированной физической нагрузкой, учащающей предсердной стимуляции, введением изопроterenола и эпинефрина) в дифференциальной диагностике генетических вариантов врожденного синдрома удлиненного интервала QT.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам анализа доступных 82 литературных источников, включавших данные о динамике интервала QT на нагрузке, нами были выделены наиболее значимые, в которых уделялось внимание динамике QT у больных с СУИQT (табл. 1). Исследования, включающие анализ педиатрических случаев, составили менее 30% от этих работ. Остальные исследования были основаны только на взрослой популяции или смешанных группах как детей, так и взрослых. Так как ЧСС оказывает существенное влияние на значения показателя QTc, при анализе ряда результатов, отдельно проводились сравнения с исследованиями, включающими детей, у которых значения ЧСС выше, чем у взрослых пациентов с СУИQT.

По совпадению ключевых слов (long QT syndrome, stress test, exercise test, QT interval, QT dispersion) были отобраны исследования, опубликованные в базах данных PubMed-Medline и Sciencedirect с 1990 по ноябрь 2012 г., без языковых ограничений. Найденные исследования классифицировали по вариантам СУИQT, количеству обследованных, их возрасту, лечению (прием бета-блокаторов) и по виду применяемой функциональной нагрузки. В каждом из исследований анализировали продолжительность и дисперсию реполяризации желудочков в исходе и на фоне нагрузки в зависимости от молекулярно-генетического варианта синдрома. Кроме того, были собраны данные относительно дизайна исследований и критериев отбора контрольных групп.

Общий объем проанализированной выборки включил 1362 больных с СУИQT. В десяти исследованиях больные с СУИQT анализировались в смешанных группах (без выделения вариантов синдрома) с генетически неподтвержденным диагнозом. Особенно это касается ранних исследований, датированных 1990-1998

гг. В более поздних работах (21 из 31 проанализированных исследований) отдельно оценивалась динамика реполяризации на нагрузке у больных с различными молекулярно-генетическими вариантами СУИQT (в основном LQT1, LQT2 и LQT3). Таким образом, общая подгруппа с LQT1 в проанализированных исследованиях представлена 571 больным, подгруппа с LQT2 включает 469 пациентов, подгруппа с LQT3 - 60 больных. Более редкие молекулярно-генетические варианты не анализировались.

Нагрузочные пробы также были не однотипны. Применялись не только стандартные протоколы тредмил-теста и велоэргометрии, но и велоэргометрия с режимом повышением нагрузки [6, 7, 8], быстрый переход в ортостаз [8, 9, 10], высокочастотная предсердная стимуляция [11, 12], фармакологические тесты с изопротеренолом [11], эpineфрином, фенилэфрином [13, 14, 15, 16], тест с когнитивным стрессом [17]. За исключением стандартных проб с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест и велоэргометрия), остальные методики носили экспериментальный характер, что в ряде случаев затрудняло сравнение результатов.

Анализировались следующие параметры ЭКГ: ЧСС, QT, QTc, различные варианты показателя ΔQTc [6, 8, 18, 19, 20], лабильность и морфология зубца T [16, 20, 21]. Ряд исследователей оценивали также показатель slope QT/ЧСС - коэффициент наклона на графике соотношения исходной длительности интервала QT и интервала RR на нагрузке [21, 22, 23, 24, 25]. В единичных работах встречались следующие показатели: TDR (трансмуральная дисперсия реполяризации), SDR (пространственная дисперсия реполяризации), Tr-e (QT - Q-Treak), гистерезис QT и ряд других [9, 13, 15, 21, 24, 26, 27, 28, 29]. Значимость данных показателей в клинической практике зависела от сложности вычислений и технических решений, применяемых для их получения. В нашей работе [5] применялись параметры оценки дисперсии реполяризации - QTd, QTre. Было показано, что на нагрузке дифференциально-диагностическая роль QTre снижается за счет более выраженного сокращения при LQT2, что совпадало с результатами работ К. Takenaka и соавт. (2003) [21] и А. Hekkala и соавт. (2010) [24], оценивавших, соответственно, динамику Tr-e и slope Tr-e/RR на нагрузке.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые увеличение длительности интервала QTc у больных с СУИQT на нагрузке было описано S. Lisker (1966) [30]. В проанализированных работах (табл. 1) аналогичные результаты показаны в 78% исследований, оценивавших данный параметр. Как показано в том числе результатами нашего недавнего исследования [5], важную роль для разработки дифференциально-диагностических критериев СУИQT на основании анализа динамики параметра QTc играет наличие результатов молекулярно-генетического анализа и однородность групп по вариантам синдрома. В нашем исследовании динамика QTc на нагрузке в группах LQT1 и LQT2 была разнонаправленной: у детей с LQT1 интервал QTc увеличивался, а у больных с LQT2

он уменьшался. Эти результаты совпадают с данными других исследований, в которых отдельно анализировались больные с этими двумя наиболее распространенными молекулярно-генетическими вариантами синдрома [8, 9, 18, 19, 20, 21]. Таким образом, динамике QTc на нагрузке (независимо от варианта применяемого теста) можно отнести к устойчивым информативным дифференциально-диагностическим критериям LQT1 и LQT2.

Феномен недостаточного прироста ЧСС на нагрузке у больных с СУИQT впервые описан P. Schwartz и соавт. в 1975 г. [2], однако, 10 лет спустя он был подвергнут сомнению [31]. В работе по данным холтеровского мониторирования не было выявлено отличий по ЧСС между больными с СУИQT и здоровыми [32], тогда как у J. Kugler (1991 г.) 6 из 14 больных в возрасте 3-16 лет на нагрузке имели сниженный прирост ЧСС [33]. В работе Н. Swan и соавт. (1999 г.) показано, что прирост ЧСС на нагрузке при LQT1 ниже, чем у здоровых, тогда как при LQT2 аналогичен группе контроля [22]. В целом, в 56% включенных в анализ работ, исследовавших данный параметр, сообщалось о снижении прироста ЧСС в группах больных с СУИQT. Противоречивость результатов может быть объяснена смешанным характером групп пациентов, включавших больных с различными молекулярно-генетическими вариантами синдрома. В нашем исследовании [5] группы LQT1 и LQT2 по приросту ЧСС существенно не различались.

Также обращают на себя внимание неоднозначность результатов анализа дисперсии реполяризации. В работе [13] было показано увеличение при пробе с эpineфрином трансмуральной и пространственной дисперсии реполяризации, более выраженное при LQT1, чем при LQT2. В то же время, показатель, характеризующий трансмуральную дисперсию реполяризации (Trе) по данным исследования К. Takenaka с соавт. [21] сокращался с увеличением ЧСС в группе LQT2 и удлинялся - при LQT1. Сходные результаты получены в исследовании А. Hekkala с соавт. [24] - Trе сокращался при LQT2 и существенно не менялся на нагрузке при LQT1. Эти данные в целом совпадают с результатами, полученными в нашем исследовании [5].

Ряд исследователей отмечают отсутствие существенного влияния бета-блокаторов на динамику корригированных показателей реполяризации у больных с СУИQT [18, 19, 29]. В то же время, W. Shimizu и соавт. [15] показали уменьшение выраженности дисперсии реполяризации при симпатической стимуляции на фоне приема бета-блокаторов, а в работе J. Wong и соавт. [8] указывается на сокращение QTc на нагрузке у больных, получавших антиаритмическую терапию. Наше исследование не выявило существенного влияния бета-блокаторов на динамику показателей реполяризации у больных с LQT1 и LQT2 при пробе с дозированной физической нагрузкой [5].

Интересной находкой представляется такой дифференциально-диагностический показатель, как гистерезис QT. В исследованиях отмечаются достоверно большие его значения у пациентов с LQT2 по сравнению с больными LQT1 [8, 9, 26].

Выборка из работ, посвященных нагрузочным пробам у больных с СУИQT (с 1990 по 2012 гг.)

N (1)	Работа (2)	Группы, n (3)	K (n) (4)	Возраст (5)	Нагрузка (6)	Иследуемые параметры (7)	Динамика QT на нагрузке (8)	Динамика QTc на нагрузке (9)	Другие показатели (10)
1.	Weintraub, 1990 [34]	СУИQT, 16		10 (4 дня - 19 лет)	ТТ	QTc		Удлинение на нагрузке и восстановление	
2.	Linker, 1991 [12]	СУИQT, 8		14 (15 мес - 43 года)	ПЭК	QT	Неоднозначная реакция		
3.	Shimizu, 1991 [11]	СУИQT, 11	12	н.д.	ТТ, Из, ПЭК	QTc		Удлинение на нагрузке, при применении Из; без динамики при ПЭК	
4.	Vincent, 1991 [35]	СУИQT, 27	27	н.д.	ТТ, ВЭМ	QT, QTc, ЧСС	Недостаточное укорочение	Кдлинение	ЧСС: прирост снижен
5.	Kugler, 1991 [33]	СУИQT, 14		3-16	не указан	ЧСС			ЧСС: прирост снижен
6.	Eggeling, 1992 [36]	СУИQT, 14	14	н.д.	не указан	QTc		Увеличение не показано	
7.	Schwartz, 1995 [37]	LQT2, 4; LQT3, 7	18	20±12	не указан	QT	LQT3: сокращение более выражено		
8.	Krahn, 1997 [28]	СУИQT, 14	40	30±19 28±17	ТТ	гистерезис RT, RTc			Выявлен феномен гистерезиса
9.	Swan, 1998 [23]	СУИQT, 19 **	19	12,5±3	ВЭМ	QT, QTc, slope QT/ЧСС	Удлинение QT при ЧСС>120/мин, удлинение QTend на восстановлении		Slope QT/ЧСС – больше при СУИQT
10.	Swan, 1999 [22]	LQT1, 45 * LQT2, 20 *	33	40±19 28±14	ВЭМ	Slope QT/ЧСС, ЧСС, QT	Препет: LQT2>LQT1, нагрузка: LQT1>LQT2		LQT1: прирост ЧСС снижен Slope QT/ЧСС; нагрузка: LQT2>(N и LQT1), восстановление: (LQT1 и LQT2)>N Графика нормы: на восстановлении QT>350 мс (при ЧСС 110/мин) и QT>360 мс (при ЧСС 100/мин)
11.	Калинин, 2001 [38]	СУИQT: синк., 23; бессинк., 35		6-18 (12±3)	ВЭМ, ТТ	QT, QTc	QTсинк. > QTбессинк.	Синкопе в анамнезе: QTc преднагрузка < нагрузка	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12.	Раавонен, 2001 [17]	LQT1, 16 * LQT2, 14 *	14	13-51 (35±13) 16-59 (41±12)	ВЭМ,	QT	ВЭМ: сокращение (СУИQT < К), МС: отличия не достоверны		
13.	Tanabe, 2001 [13]	LQT1, 13 LQT2, 6	7	25±17 31±16	Эп	SDR, TDR			Увеличение SDR и TDR СУИQT>К, увеличение SDR и TDR LQT1>LQT2
14.	Noda, 2002 [14]	LQT1, 12 * LQT2, 10 * LQT3, 6 *	13	9-68 (28±20) 5-61 (28±22) 12-65 (35±18)	Эп	ЧСС, QTc		На пике введения: (LQT1 и LQT2) > (LQT3, К); в устойчивую фазу: LQT1>(LQT2, LQT3, К)	ЧСС: отличия не достоверны
15.	Shimizu, 2002 [15]	LQT1, 11 ** LQT2, 11 **		6-54 (30±16) 17-61 (32±17)	Эп	SDR, TDR			В покое ББ снижают TDR при LQT1 больше, чем при LQT2; при симпатической стимуляции снижение TDR и SDR одинаково (LQT1 и LQT2)
16.	Nemes, 2003 [16]	LQT1, 13 LQT2, 7 LQT3, 3	16	26±12	Фн и Дб	Лабильность зубца Т			Апериодическая неальтернирующая лабильность зубца Т – во всех группах
17.	Takenaka, 2003 [21]	LQT1, 51 * LQT2, 31 *	33	28±20 31±18	ТТ	QTc, Тре, Трес, Slope QT/RR, Slope Тре/RR, морфология зубца Т		LQT1: увеличение LQT2: не достоверное уменьшение	LQT1: зубец Т с широким основанием (77%); LQT2: двугорбый Т (89%); Slope QT/RR – достоверно меньше при LQT1; Slope Тре/RR - отрицательный при LQT1; положительный при LQT2; усиление выраженности или сохранение типичной морфологии Т на нагрузке
18.	Chauhan, 2004 [25]	СУИQT, 26 **	20	н.д.	ВЭМ, ВЭМ+	Slope QT/ЧСС			Достоверно больше slope QT/ЧСС при резкой нагрузке; группы ББ+ и ББ– не отличались
19.	Walker, 2005 [6]	LQT1, 3 LQT2, 13 н.д., 15	31	н.д.	ВЭМ+	Delta QTc		Достоверно больше при-рост QTc при СУИQT, особенно при скрытой форме	Диагностический критерий: delta QTc > 85 мс
20.	Walker, 2005 [29]	LQT2, 16 **	27	26±15	ТТ	QT, QTc, ЧСС, гистерезис QT	Сокращение, более выраженное при LQT2	сокращение	ЧСС: отличия не достоверны Феномен гистерезиса QT, ББ не влияют на QTc в покое, на нагрузке, на восстановлении

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21.	Yuas, 2006 [39]	LQT1, 40 ** LQT2, 30 ** LQT3, 11 **	44	26 (12-49) 27 (10-55) 26 (12-47)	Эпинефрин	QT, delta QT	удлинение при LQT1		Диагностический критерий LQT1: delta QT > 30 мс ББ+ снижает чувствительность и специфичность теста
22.	Чупрова, 2007 [20]	LQT1, 20 LQT2, 9 LQT3, 3 LQT5, 1		5-18	ТТ	QT, QTc	QT синк. > QT бессинк.	LQT1: исходно < нагрузка; LQT2: без достоверной динамики; LQT3: укорочение	LQT1: появление двугорбого Т (10%) LQT2: двугорбый Т (89%) сохраняется
23.	Gao, 2007 [27]	СУИQT, 33	18	12±4 14±4	ТТ	QT, QTc, ЧСС, гистерезис QT	Сокращение во всех группах	Без существенной динамики	ЧСС: отличия не достоверны Феномен гистерезиса QT при более тяжелом течении СУИQT
24.	Wong, 2008 [26]	LQT1, 29 LQT2, 28	50	н.д.	ТТ	QT, QTc, гистерезис QT	LQT1: недостаточное сокращение	LQT1: недостаточное сокращение	LQT2: достоверно больше гистерезис QT
25.	Chattha, 2010 [7]	LQT1, 25 LQT2, 25	25	н.д.	ВЭМ, ВЭМ+	QTc		На ранней стадии восстановления: LQT1>LQT2 на восстановлении: LQT1 - сокращение LQT2 - удлинение	
26.	Hekkala, 2010 [24]	LQT1, 15 LQT2, 15 LQT3, 9	27	34±11 41±10 35±15 34±7	ВЭМ	QT, Тре, slope QT/ЧСС	LQT1: больше на максимуме и восстановлении; LQT2: больше в начале нагрузки (ЧСС 90/мин)		Тре не меняется на нагрузке при LQT1, сокращается при LQT2, LQT3; slope QT/ЧСС при LQT1<LQT2,3 Диагностические критерии: нагрузка (ЧСС 150/мин) - LQT1: QT > 300 мс; LQT3: Тре < 70 мс; преднагрузка и восстановление (ЧСС 90-100/мин) - LQT2: Тре > 90 мс
27.	Viskin, 2010 [10]	LQT1, 31 LQT2, 28 LQT3, 3 н.д., 6	82	LQTS: 35±10	Переход в ортостаз	ЧСС, QT, QTc	LQT1 – укорочение; LQT2 – удлинение; К – укорочение	Удлинение (LQT2>LQT1>К)	ЧСС: отличия не достоверны
28.	Wong, 2010 [8]	LQT1, 50 ** LQT2, 45 **	64	26 (31) 26 (23) 27 (27)	Переход в ортостаз, ВЭМ, ВЭМ+, ТТ	QT, QTc, delta QT, delta QTc, гистерезис QT	Сокращение; при LQT1 наименее выражено	Удлинение при нагрузке (LQT1>>LQT2>К), при ортостазе (СУИQT>К)	гистерезис QT наиболее выражен при LQT2; на ББ: уменьшение гистерезиса QT, сокращение QT и QTc на нагрузке при СУИQT, уменьшение ЧСС

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
29.	Sy, 2011[9]	LQT1, 86 ** LQT2, 81 **	54	35±18 28±17	Переход в ор- тостаз, ВЭМ, ТТ	QTc, гистерезис QT		LQT1>LQT2 на всех ста- диях нагрузки; наиболь- шая разница между LQT1 и LQT2 на максимуме нагрузки и 1 мин. восста- новления	ЧСС: прирост снижен при СУИQT по сравнению с К (независимо от ББ) Гистерезис QT LQT2>LQT1 Диагностиче- ский критерий СУИQT: QTc (4 мин. восстановления) > 445 мс в сочетании с QTc > 470(м)/480(ж) (преднагрузка) Диагностический критерий LQT2: QTc (1 мин. восстановления) < 460 мс
30.	Hornef, 2011 [18]	LQT1, 82 ** LQT2, 55 ** LQT3, 18 **	88	23±14 (>8)	ВЭМ, ТТ	QTc, delta QTc, QTc recovery latency		Сокращение при LQT2, LQT3 > К, сохраняется на восстановлении; сохране- ние при LQT1; удлинение при LQT1 (QTc<460мс), сохраняется на восстанов- лении; LQT1, LQT3 > К на всех стадиях; LQT2>К на всех стадиях, кроме мак- симума нагрузки и 1 мин. восстановления	ЧСС: ЧСС на ББ достоверно ниже Диа- гностический критерий манифестного и скрытого LQT1: delta QTc 3 мин.восста- новления > 30 мс, QTc восстановления > 460 мс QTc recovery latency > 12 мс при LQT2, LQT3 ББ не влияют на QTc
31.	Aziz, 2011 [19]	LQT1, 29 ** LQT2, 21 **	108	10±4 12±5	переход в ортостаз, ВЭМ	QT, QTc, delta QT, delta QTc	недостаточное сокращение или удлинение при LQT1 по сравне- нию с LQT2 и К	Удлинение при LQT1, сокращение при LQT2 (LQT1>LQT2 сохраняется до 5 мин.восстановления);	ЧСС: прирост ЧСС при СУИQT (при ББ+) delta QT ортостаза СУИQT>К delta QTc ортостаза без достоверных отличий Диагностический критерий СУИQT: QTc 7 мин.восстановления > 460 мс Диагностический критерий LQT2 от LQT1 delta QTc восстановления> 30 мс ББ не влияют на QTc Значения QTc до- стоверно не отличались при различных локализациях мутаций LQT1 и LQT2

Помимо разнонаправленной динамики QTc в группах LQT1 и LQT2 при пробе с физической нагрузкой, в диагностике СУИQT показана высокая значимость таких показателей, как [QTc на 4 минуте восстановления > 445 мс] в сочетании с [QTc на преднагрузке > 470 мс (для лиц мужского пола) и > 480 мс (для лиц женского пола)]; а также [delta QTc на 3 минуте восстановления > 30 мс], [QTc на восстановлении > 460 мс] и ряд других. Для дифференциальной диагностики LQT1 и LQT2 наиболее значимыми на сегодняшний день следует считать показатель [QTc на 1 минуте восстановления < 460 мс], [delta QTc на восстановлении > 30 мс] и ряд других [9, 18, 19]. В нашей работе [5] предложены следующие дифференциально-диагностические критерии этих двух вариантов СУИQT: [delta QTc на максимуме нагрузки > 10 мс] и [QTc на максимуме нагрузки > 460 мс].

Таким образом, анализ приведенных исследований показал высокую значимость стресс-тестов как в диагностике, так и в дифференциальной диагностике двух наиболее распространенных молекулярно-генетических вариантов СУИQT. В то же время, не во всех исследованиях можно было оценить однородные группы пациентов, применялись разнообразные диагностические методы и оценивались различные критерии. Проведенный нами метаанализ подтвердил значимость данного направления исследований для разработки дифференциально-диагностических и прогностических критериев различных вариантов СУИQT на основании оценки динамики реполяризации при выполнении стресс-тестов, несмотря на то, что описанные выше ограничения позволяют пока широко рекомендовать только наиболее стандартные и изученные показатели, такие как QTc и delta QTc для различных фаз пробы с физической нагрузкой.

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. 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.
4. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // *N Engl J Med*. 2003; 348(19): 1866-74.
5. Калинин Л.А., Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Возможности пробы с дозированной физической нагрузкой в дифференциальной диагностике генетических вариантов врожденного синдрома удлиненного интервала QT // *Вестник аритмологии* 2013; 73: 16-24.
6. 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.
7. Chattha IS, Sy RW, Yee R et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? // *Heart Rhythm*. 2010 Jul; 7(7): 906-11.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Linker NJ, Camm AJ, Ward DE. Dynamics of ventricular repolarisation in the congenital long QT syndromes // *Br Heart J*. 1991; 66(3): 230-7.
13. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T et al. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(3): 911-9.
14. Noda T, Takaki H, Kurita T et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome // *Eur Heart J*. 2002; 23(12): 975-83.
15. 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.
16. Nemeš J, Hejlik JB, Shen WK, Ackerman MJ. Catecholamine-induced T-wave lability in congenital long QT syndrome: a novel phenomenon associated with syncope and cardiac arrest // *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(1): 40-50.
17. Paavonen KJ, Swan H, Piippo K et al. Response of the QT interval to mental and physical stress in types LQT1 and LQT2 of the long QT syndrome // *Heart* 2001; 86: 39-44.
18. 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.
19. 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.
20. Чупрова С.Н. Клинико-генетический полиморфизм синдрома удлиненного интервала QT у детей и дифференцированная тактика их лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. - М., 2007. 33 с.
21. 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.
22. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, et al. Sinus node func-

- tion 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.
23. 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.
24. 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.
25. Chauhan VS, Krahn AD, Mitoff P et al. Sudden intense exercise increases QT heart rate slope and T wave complexity in long QT syndrome and normal subjects // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27(10): 1415-23.
26. Wong J, Skanes AC, Yee R et al. QT response to exercise maneuvers predicts genotype in long QT syndrome // *Circulation*. 2008; 118: S 832.
27. 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.
28. Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Hysteresis of the RT Interval With Exercise. A New Marker for the Long-QT Syndrome? // *Circulation*. 1997; 96: 1551-1556.
29. 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.
30. 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.
31. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions // *Am Heart J* 1985; 2: 399-411.
32. Eggeling T, Osterhues HH, Hoehner M, et al. Value of Holter monitoring in patients with the long QT syndrome // *Cardiology* 1992; 81: 107-14
33. Kugler JD. Sinus nodal dysfunction in young patients with long QT syndrome // *Am Heart J* 1991; 121: 1132- 6.
34. Weintraub RG, Gow RM, Wilkinson JL. The congenital long QT syndromes in childhood // *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 674-80.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response // *Circulation*. 2006 Mar 21; 113(11): 1385-92.