

Л.А.Калинин, Л.М.Макаров, С.Н.Чупрова, М.А.Школьников, М.И.Лаан
**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕСТОВ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ
 ПРИ СИНДРОМЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT.**

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва

Исследована практическая значимость проб с физической нагрузкой у больных с врожденным синдромом удлинённого интервала QT (тип Романо-Уорда) для выявления критериев риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, синдром Романо-Уорда, велоэргометрия, тредмил-тест, жизнеугрожающие аритмии.

The practical value was studied of the exercise stress testing in the patients with the congenital long QT interval syndrome (Romano-Ward type) for revelation of the risk criteria of development of life-threatening arrhythmias.

Key words: long QT interval syndrome, Romano-Ward syndrome, bicycle stress testing, treadmill testing, life-threatening arrhythmias.

Физическая нагрузка оказывает на организм сложное и многообразное действие. Известна роль физических нагрузок в провоцировании наиболее опасных, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Ежегодно как в России, так и во всем мире регистрируются случаи внезапной смерти детей во время занятий спортом или на фоне физических нагрузок. Только в США внезапная сердечная смерть регистрируется в 1 случае на 200 тысяч занимающихся спортом детей и лиц молодого возраста. По данным В.Ж.Марон (1996) 68% случаев внезапной смерти связано с занятиями игровыми видами спорта [1, 2].

Проба с физической нагрузкой – одна из наиболее чувствительных в идентификации больных с риском внезапной сердечной смерти (ВСС). У больных с синдромом удлинённого интервала QT (СУИQT) в практическом применении это исследование имеет важное, хотя и двойственное значение: с одной стороны – высокая диагностическая значимость, с другой – риск опасных неконтролируемых аритмий.

Как показали многочисленные исследования, наиболее значимые результаты в плане оценки реполяризации могут быть получены при выраженных изменениях значений ЧСС [3]. Простейшим способом проанализировать динамику амплитудных и временных показателей ЭКГ на различной частоте сердечного ритма является проведение пробы с физической нагрузкой. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка практической значимости проведения проб с дозированной физической нагрузкой у больных с СУИQT.

МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

Обследовано 58 больных с врожденным СУИQT (тип Романо-Уорда). Возраст – от 6 до 18 лет ($12 \pm 3,4$). Для постановки диагноза использовались большие критерии Р. Schwartz (1985) [4]: удлинение скорректированного интервала QT (QTc) более 440 мс, синкопе, случаи выявления удлинения QT в семье. Проведены два варианта проб с дозированной физической нагрузкой: велоэргометрия (40 больных с СУИQT, из них у 12 – синкопе в анамнезе) и тредмил-тест (18 больных с СУИQT, из них у 11 – синкопе в анамнезе).

Велоэргометрия и тредмил-тест проводились по протоколу Bruce, модифицированному для детского возраста. Характер нагрузки – непрерывно нарастающая ступенеобразная. Начальная ступень – 25 Вт. Каждые 2 минуты – увеличение нагрузки на 25 Вт. Непрерывное мониторирование 12 общепринятых отведений ЭКГ, запись ЭКГ на скорости 50 мм/сек: исходно, на каждой ступени нагрузки, а также на 1, 3 и 5 минутах отдыха [5, 6].

Измерение интервала QT проводилось вручную в отведении V5, в 3–4 кардиоциклах. Корректированный интервал QT (QTc) вычислялся по формуле Базетта [7]. В оценке полученных данных использовался t критерий Стьюдента. Уровень значимости принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика интервалов QT и QTc

При нарастании физической нагрузки отмечена тенденция к уменьшению длительности интервала QT по мере укорочения синусового цикла (достоверное различие исходных данных и на максимуме нагрузки; $p < 0,05$), однако ни у одного больного с СУИQT не наблюдали нормализации интервала QT соответственно интервалам RR.

Показано, что у больных, имевших в анамнезе синкопальные состояния, на максимуме нагрузки значения интервала QT значимо выше, чем у больных без синкопе ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

При проведении велоэргометрии у больных с синкопе в анамнезе длительность интервала QTc на высоте нагрузки достоверно превышала исходные значения ($p < 0,05$). У больных без синкопе при велоэргометрии так-

Таблица 1.

Динамика интервалов QT и QTc при проведении велоэргометрии у 40 больных с СУИQT.

Группы больных	Исходно		Максимальная нагрузка	
	QT, мс	QTc, мс	QT, мс	QTc, мс
С синкопе	428,8±12,4	505,1±9,5**	330,1±16,1*	529,9±7,3**
Без синкопе	407,1±0,1	469,5±5,2	305,7±3,9*	483,3±5,9

где * - достоверное ($p < 0,05$) отличие значений интервала QT у синкопальных и бессинкопальных больных на максимуме нагрузки, а ** - QTc у синкопальных больных в покое и на максимуме нагрузки.

Таблица 2.

Динамика интервалов QT и QTc при проведении тредмил-теста у 18 больных с СУИQT.

Группы больных	Исходно		Максимальная нагрузка	
	QT, мс	QTc, мс	QT, мс	QTc, мс
С синкопе	450,9±4,9	491,4±9,6**	385,5±9,0*	527,2±9,7**
Без синкопе	411,4±9,6	521,4±18,3	351,4±10,6*	518,1±10,3

где * - достоверное ($p < 0,05$) отличие значений интервала QT у синкопальных и бессинкопальных больных на максимуме нагрузки, а ** - QTc у синкопальных больных в покое и на максимуме нагрузки.

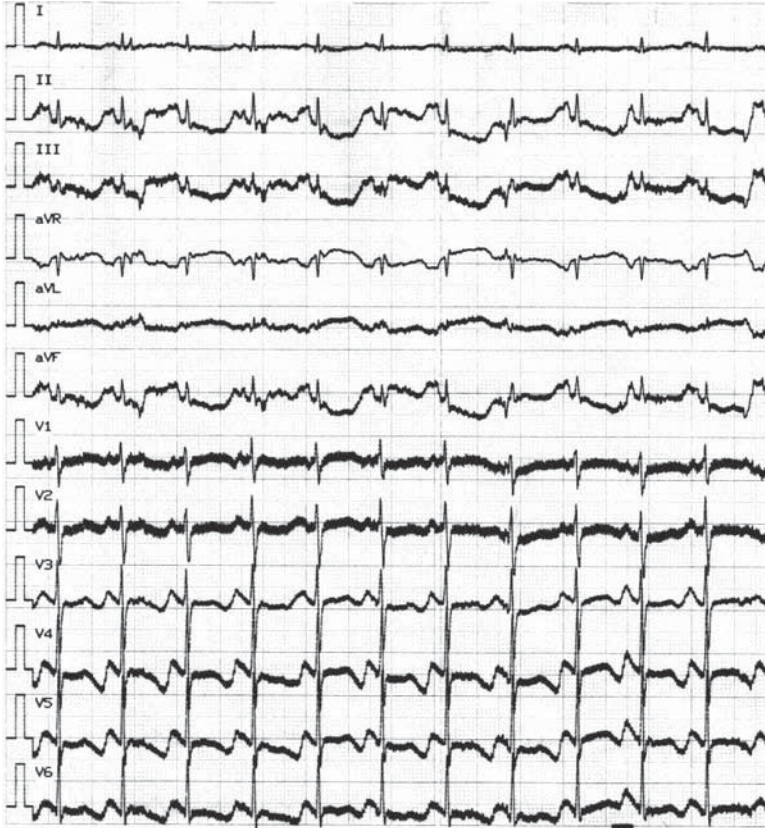


Рис. 1. Альтернация зубца T при пробе с физической нагрузкой у больной Г., 14 лет с синкопальной формой СУИQT.

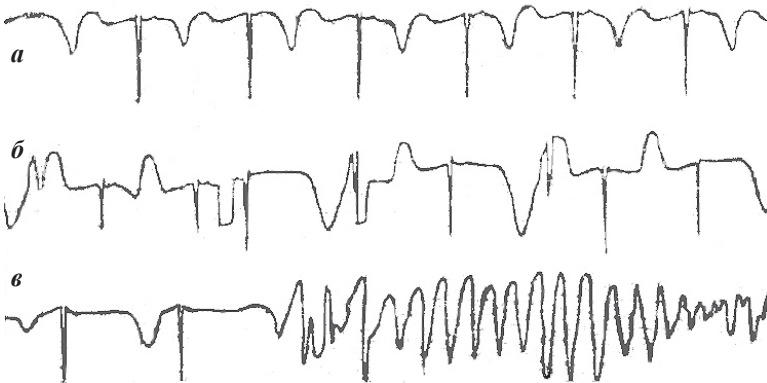


Рис. 2. Велоэргометрическая проба у больного Э., 11 лет с синкопальной формой СУИQT: а – исходная ЭКГ (ритм синусовый); б – ЭКГ на 1 ступени нагрузки (альтернация зубца T); в – ЭКГ на 1 ступени нагрузки (полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»).

же отмечалась тенденция к увеличению интервала QTc по сравнению с исходными значениями ($p < 0,1$) (табл. 1).

При проведении тредмил-теста у больных с синкопе в анамнезе длительность интервала QTc на высоте нагрузки достоверно превышала исходные значения ($p < 0,05$). У больных без синкопе тенденции к увеличению интервала QTc по сравнению с исходными значениями не отмечалось (табл. 2).

В целом, на пробе с физической нагрузкой у больных с СУИQT, имевших синкопальные состояния в анамнезе, в отличие от бессинкопальных больных, показано увеличение длительности скорректированного интервала QT более 520 мс.

Альтернация зубца T

Альтернация зубца T на ЭКГ во время велоэргометрии и в восстановительном периоде выявлена у пяти (42%) больных с синкопе в анамнезе и у одного (4%) больного без синкопе. На максимуме нагрузки при тредмил-тесте отмечается альтернация зубца T у 4 (36%) больных с синкопе в анамнезе и 2 (29%) больных без синкопе (рис. 1).

В общей сложности, альтернация зубца T была отмечена у 39% больных с синкопе в анамнезе и только 7% больных без синкопальных состояний.

Желудочковые тахикардии

Желудочковые тахикардии при проведении проб с физической нагрузкой выявлены у 26% больных с синкопе, из них у 4 больных (17%) выявлена желудочковая бигеминия, у двух (9%) – желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsade de pointes) (рис. 2). В группе больных без синкопе нарушения ритма сердца не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Работы, направленные на изучение влияния физической нагрузки на динамику длительности интервала QT, показали, что в норме на нагрузке происходит укорочение интервала QT. Этот эффект на 2/3 определяется приростом ЧСС и на 1/3 – другими факторами, в числе которых наиболее значимыми являются прямые вегетативные влияния и уровень катехоламинов, циркулирующих в плазме крови [8].

Широко распространена гипотеза, согласно которой основным механизмом развития тахикардии у больных с СУИQT является нарушение процессов реполяризации, обусловленное асимметрией симпатической стимуляции и изменением чувствительности миокарда к циркулирующим катехоламинам [9, 10]. Изменения реполяризации миокарда желудочков отражаются в увеличении длительности интервала QT на ЭКГ покоя.

Со времени первого описания синдрома, неоднократно отмечалось большое значение проведения проб с физической нагрузкой для повышения эффективности диагностики СУИQT в граничных случаях [11, 12]. Это, прежде всего, связывалось с тем, что у ряда больных длительность интервала QT лишь незначительно превышала пороговые значения QT, тогда как на нагрузке в большинстве случаев регистрировалось недостаточное укорочение QT при сокращении длительности сердечного цикла [13]. Данный феномен у больных с врожденным СУИQT рядом исследователей объяснялся нервной асимметрией и негомогенностью реполяризации миокарда желудочков, усиливающимися на фоне физической нагрузки под влиянием симпатической стимуляции [14].

Аномальный ответ длительности интервала QT на повышение частоты сердечных сокращений отражается в парадоксальном увеличении значений скорректированного интервала QT, в то время как у здоровых людей и у больных со вторичным вариантом синдрома QTc остается практически постоянным или уменьшался [12, 13, 14, 15]. Необходимо отметить, что последние исследования показали возможность нормализации значений QTc на нагрузке у больных с 3 генетическим вариантом синдрома [10].

В нашем исследовании показано характерное для больных с СУИQT недостаточное сокращение QT и увеличение длительности QTc. Получены достоверные отличия значений, определенных исходно и на нагрузке как при велоэргометрии, так и при тредмил-тесте. Важным представляется отличие в результатах, продемонстрированное у больных с синкопальными состояниями в анамнезе: выявлено достоверное увеличение QTc, не показанное у больных без синкопе.

Еще одним показателем, оцениваемым у больных с СУИQT, является альтернатива Т зубца. На физической нагрузке альтернатива представляется либо как снижение амплитуды Т зубцов без депрессии интервала ST, либо как изменение полярности зубцов. Альтернатива Т зубца на нагрузке является независимым предвестником развития жизнеугрожающей аритмии и ВСС, в ряде случаев сопоставимым с данными электрофизиологического исследования [16]. Оценка морфологии зубцов Т на цифровой записи ЭКГ, подвергнутой специальной фильтрации, позволило S. Platt с соавт. (1996) сделать вывод о высокой диагностической и прогностической значимости альтернативы Т зубцов на нагрузке [17].

Наша работа показала существенное различие в частоте выявления альтернативы Т зубца на нагрузке и в

периоде восстановления у больных с синкопе (39%) и больных, не имевших потерь сознания в анамнезе (7%).

В мировой литературе неоднократно были описаны случаи регистрации желудочковых нарушений ритма на физической нагрузке у больных с СУИQT [18, 19]. Подчеркивалась высокая значимость выявления полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) для проведения дифференциальной диагностики с некардиальными патологиями. Как правило, регистрация «пируэта» связана с холтеровским мониторингом [20]. Однако, риск ВСС, обусловленный развитием тяжелых нарушений ритма вне стационара, может служить основанием предпочесть в спорных случаях проведение пробы с дозированной физической нагрузкой в клинике.

Высокий процент выявления желудочковых нарушений ритма в нашем исследовании (26% больных с синкопе и ни одного случая у больных без синкопе в анамнезе) позволяет в сочетании с увеличением QTc и альтернативой Т зубца на нагрузке с высокой точностью оценить специфическую аритмогенную готовность миокарда желудочков у больных с СУИQT, особенно выраженную у больных с синкопальными состояниями.

Таким образом, проведение пробы с физической нагрузкой расширяет диагностические возможности при обследовании больных с СУИQT. Ее результаты существенно влияют на определение прогноза заболевания. Вместе с тем сохраняется ряд нерешенных вопросов в оценке проб с физической нагрузкой у больных с СУИQT. Не до конца ясны механизмы развития тахиаритмий на нагрузке при различных генетических вариантах синдрома. Очевидно, активно проводимые в последнее время молекулярно-генетические исследования позволят уточнить патогенез развития фатальных аритмий у больных с СУИQT.

ВЫВОДЫ

1. Проба с дозированной физической нагрузкой у больных с СУИQT является важным диагностическим методом для выявления критериев риска развития жизнеугрожающих аритмий.
2. Определяемыми при пробе с физической нагрузкой критериями риска развития жизнеугрожающих аритмий у больных с СУИQT являются:
 - а) увеличение длительности скорректированного интервала QT более 520 мс;
 - б) появление альтернативы зубца Т;
 - в) возникновение желудочковых тахиаритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C. et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276(3):199-204.
2. Maron B.J. Cardiovascular risks to young persons on the athletic field. *Ann Intern Med*, 1998; 129(5):379-86.
3. Maison-Blanche P., Coumel P. Changes in repolarization dynamicity and the assessment of the arrhythmic risk. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 Oct;20(10 Pt 2):2614-24.
4. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*. 1985 Feb; 109(2):399-411.
5. Warren J.V., Lewis R.P. (Ed.). *Diagnostic procedures in cardiology: a clinician's guide*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc., 1985. 495 p.
6. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. *Болезни сердца и сосудов у детей*. М.: Медицина. - 1987. - т.1. - 477 с.
7. Bazett H. Analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
8. Davey P., Bateman J. Heart rate and catecholamine contribution to QT interval shortening on exercise. *Clin Cardiol* 1999 Aug; 22(8): 513-8.

9. Krahn A.D., Klein G.J., Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise. A new marker for the Long-QT Syndrome? *Circulation* 1997; 96: 1551-1556.
10. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H. 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;92:3381-3386.
11. Gordon N. The long Q-T syndromes. *Brain Dev* 1994 Mar-Apr;16(2):153-5.
12. Eggeling T., Hoehner M., Osterhues H.H. et al. Significance of noninvasive diagnostic techniques in patients with long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1992 Dec 1;70(18):1421-6.
13. Vincent G.M., Jaiswal D., Timothy K.W. Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QT/QTc2 in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1991 Aug 15;68(5):498-503.
14. Swan H., Toivonen L., Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *European Heart Journal* (1998) 19, 508–513.
15. Osterhues H.H., Eggeling T., Hoehner M. et al. [Long-term electrocardiography in the idiopathic QT syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 1993 Nov 5;118(44):1589-93.
16. Blanche P.M. Heart rate and ventricular arrhythmias. Noninvasive electrophysiology and the rate dependency of the QT interval. In: *Noninvasive electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring.* Moss A.J., Stern Sh. (Ed.) P.384-386.
17. Platt S.B., Vijgen J.M., Albrecht P. et al. Occult T wave alternans in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 Feb;7(2):144-8.
18. Mesquita A., Almeida M., Adragao P. et al. [Exertion syncope crisis in the young, associated with idiopathic long QT syndrome]. *Rev Port Cardiol* 1996 Jan;15(1):45-55.
19. Motoyasu M., Nishikawa H., Shimizu Y. et al. [A case of congenital long QT syndrome associated with T wave alternans]. *Kokyu To Junkan* 1992 Feb;40(2):195-8.
20. Макаров Л.М., Белоконов Н.А., Лаан М.И. с соавт. Холтеровское мониторирование при синдроме удлиненного интервала QT у детей и подростков. *Cor vasa Ed.ross.* 1990. 32(6). с. 473-482.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕСТОВ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ПРИ СИНДРОМЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Л.А.Калинин, Л.М.Макаров, С.Н.Чупрова, М.А.Школьникова, М.И.Лаан

Проба с дозированной физической нагрузкой – одна из наиболее чувствительных в идентификации больных с риском внезапной сердечной смерти. Целью исследования явилась оценка практической значимости проведения проб с физической нагрузкой у больных с синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT). Проведены два варианта проб с физической нагрузкой: велоэргометрия и тредмил-тест. Обследовано 58 больных (6-18 лет; $12 \pm 3,4$) с врожденным СУИQT (тип Романо-Уорда). Диагноз поставлен на основании критериев P. Schwartz (1985): удлинение скорректированного интервала QT (QTc) более 440 мс, синкопе, случаи выявления удлинения QT в семье. У больных, имевших в анамнезе синкопальные состояния, на максимуме нагрузки значения интервала QT были выше, чем у больных без синкопе (соответственно $330,1 \pm 16,1$ мс и $305,7 \pm 3,9$ мс – на велоэргометрии и $385,5 \pm 9,0$ мс и $351,4 \pm 10,6$ мс – на тредмил-тесте; $p < 0,05$). Для синкопальных больных с СУИQT на нагрузке показана длительность QTc в среднем более 520 мс. Частота выявления альтернации T зубца на нагрузке и в периоде восстановления была выше у больных с синкопе (39% и 7% соответственно). У больных с синкопе на нагрузке выявлены желудочковые тахикардии (желудочковая бигеминия – у 17%, желудочковая тахикардия типа «пируэт» – у 9%), у больных без синкопе тахикардий не выявлено. Таким образом проба с дозированной физической нагрузкой у больных с СУИQT является важным диагностическим методом для выявления критериев риска развития жизнеугрожающих аритмий; определяемыми при пробе с физической нагрузкой критериями риска развития жизнеугрожающих аритмий у больных с СУИQT являются увеличение длительности скорректированного интервала QT (QTc) более 520 мс, появление альтернации зубца T и возникновение желудочковых тахикардий.

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF EXERCISE STRESS TESTING IN THE LONG QT INTERVAL SYNDROME

L.A.Kalinin, L.M.Makarov, S.N.Chuprova, M.A.Shkol'nikova, M.I.Laan

The exercise stress testing is one of most sensitive tests for stratifying the patients with a high risk of sudden cardiac death. The aim of the present study was to assess the practical value of the exercise stress testing in the patients with the long QT interval syndrome. Two following types of exercise tests were performed: treadmill testing and bicycle ergometer one. Fifty eight patients of the age of 6-18 years, the mean age 12 ± 3.4 years) with congenital long QT interval syndrome (Romano-Ward type) were examined. The disease was diagnosed according to the criteria by P. Schwartz (1985) namely the corrected QT interval more than 440 msec, syncope, familial history of long QT interval. In the patients with prior syncope, the QT interval at maximal workload was longer than those in the patients without syncope; respectively, 330.1 ± 16.1 msec and 305.7 ± 3.9 msec, during the bicycle testing; 385.5 ± 9.0 msec and 351.4 ± 10.6 msec, during the treadmill testing; ($p < 0.05$). For patients with the long QT interval syndrome with syncope at exertion, the corrected QT interval was, on the average, more than 520 msec. The frequency of revelation of T-wave alternans during the workload and in the recovery period was higher in the patients with syncope (39% and 7%, respectively). In the patients with syncope at exertion, revealed were the ventricular tachyarrhythmias (ventricular bigeminy in 17% of patients, “pirouette”-type ventricular tachycardia in 9%), in the patients without syncope no tachyarrhythmias were found. Conclusions may be done the following: 1. the exercise stress testing in the patients with the long QT interval syndrome is an important diagnostic technique for revelation of the high risk criteria of life-threatening ventricular arrhythmias; 2. the high risk criteria of life-threatening ventricular arrhythmias for the patients with the long QT interval syndrome determined during the exercise stress testing are a) the length of corrected QT interval more than 520 msec, b) the appearance of T-wave alternans, c) the development of ventricular arrhythmias.