Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT

- **В. Н. Комолятова**, д.м.н., проф. кафедры педиатрии¹, врач²
- **Л.М. Макаров**, д.м.н., проф. кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики 1 , руководитель 2
- **И.И. Киселева**, к.м.н., врач²
- **Д. А. Беспорточный**, врач²
- **А. В. Дмитриева**, врач²
- **Л. А. Балыкова**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор³
- Т.С. Паршина, клинический ординатор³
- ¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва
- ²Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков на базе ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва
- ³Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Changing QT interval in orthostasis — new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval

V.N. Komolyatova, L.M. Makarov, I.I. Kiseleva, D.A. Besportochny, A.V. Dmitrieva, L.A. Balykova, T.S. Parshina Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Centre for Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents of the Central Clinical Children Hospital, Moscow; National Research Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk; Russia

Резюме

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQТ) — заболевание, приводящее к возникновению жизнеугрожающих аритмий и синдрому внезапной смерти. В последнее время было показано, что около половины больных с СУИQТ имеют нормальные значения интервала QTc на ЭКГ. Целью настоящего исследования явилось оценить изменения интервала QT у больных с СУИQT в ортостазе для выявления дополнительных критериев заболевания. Обследовано 64 пациента от 4 до 47 лет (13,3 ± 10.0) с СУИQТ. Контрольную группу составили 87 здоровых 4–20 лет ($11.0\pm$ 3,5). Всем проводилась ЭКГ в положении лежа и стоя. Оценивались ЧСС, интервалы QT, QTc в обоих положениях и разница между этими показателями. В обеих группах мы отмечали увеличение ЧСС и QTc и укорочение интервала QT в ортостазе. Выявлены достоверно различия между всеми параметрами, кроме прироста интервала QTc (△QTc) в основной и контрольной группах. ROC анализ выявил: оптимальной точкой для выявления больных с СУИQТ значение интервала QTc в ортостазе -500 мс с Se — 73 %, Sp — 93 %. Выводы: в ранний период ортостаза происходит увеличение ЧСС, укорочение интервала QT и удлинение интервала QTc; удлинение интервала QTc в ранний период ортостаза более 500 мс является высокочувствительным и высокоспецифичным в определении пациентов с синдромом удлиненного интервала QT.

Ключевые слова: **интервал QT, синдром удлиненного интервала QT, ЧСС** и **интервал QT в ортостазе**.

Summan

Long QT interval syndrome (LQTS) is a disease that causes life-threatening arrhythmias and sudden death syndrome. Recently, it has been shown that about half of patients with LQTS have normal QTc interval values on an ECG. The purpose of this study was to assess changes in the QT interval in patients with LQTS in orthostasis to identify additional criteria for the disease. Surveyed 64 patients from 4 to 47 years old (13.3 \pm 10.0) with LQTIS. The control group consisted of 87 healthy people of 4–20 years (11.0 ± 3.5). An ECG was performed in a lying and standing position. HR, QT and QTc interrvals in both positions and the difference between these indicators were evaluated. In both groups, we noted an increase in heart rate and QTc and a shortening of the QT interval in orthostasis. Distinctions between all parameters were revealed reliably. except for the increase in the QTc interval (\triangle QTc) in the main and control groups. ROC analysis revealed that the optimal point for identifying patients with LQTS is QTc interval in orthostasis –500 ms with Se 73% and Sp 93%. Conclusions. In the early period of orthostasis, an increase in the heart rate, a shortening of the QT interval and a prolongation of the QTc interval occur; lengthening the QTc interval in the early period of orthostasis over 500 ms is highly sensitive and highly specific in identifying patients with the syndrome of prolonged QT-interval.

Key words: QT interval, extended interval syndrome QT, heart rate and QT interval in orthostasis.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQТ) — генетически детермированное поражение функции каналов кардимиоциотов, приводящее к возникновению жизнеугрожающих аритмий и синдрому внезапной смерти. Данные о распространенности

этого состояния сильно варьируются: ранее сообщалось о 1-12 случаях на 100 тысяч детей до 1:2500 [1, 2].

Диагностика этого состояния строится на основании критериев, предложенных Р. Schwartz и соавт., где основным диагностическим признаком является удлинение интервала QT на стандартной ЭКГ [3]. Однако в 2006 году вышла работа, где оценивались чувствительность и специфичность этих критериев, и было продемонстрировано, что предложенный алгоритм постановки

диагноза обладает низкой чувствительностью (Se — 19%) с высокой специфичностью — 99% [4]. Только у 41 из 208 носителей мутации этого синдрома согласно критериям Шварца диагноз был высоковероятен.

В последнее время появились исследования, где было показано, что от 42 до 52% больных с генетически доказанным СУИОТ имеют нормальные или пограничные значения интервала QTс на стандартной ЭКГ, что затрудняет диагностику и выявляемость этого опасного заболевания [5, 6].

Исследование, опубликованное в 2010 году, проведенное под руководством S. Viskin и соавт. [7], показало неадекватное удлинение интервала QT у больных с СУИQТ в ранний период ортостаза. Авторы исследования показали, что максимальное удлинение интервала QT (это период, когда RR-интервал укорачивается в ранний период ортостаза, а QT-интервал еще не успевает сократиться) выявляло больных с СУИQТ с высокой чувствительностью и специфичностью.

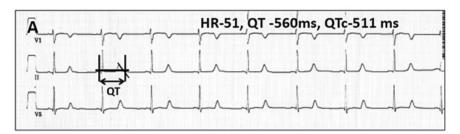
Однако на сегодняшний день ортостатическая проба для диагностики CУИQТ не используется.

Целью настоящего исследования

явилось оценить изменения интервала QT у больных с СУИQТ в ранний период ортостаза для выявления дополнительных диагностических критериев заболевания.

Материалы и методы

Нами обследованы 64 пациента в возрасте от 4 до 47 лет $(13,3 \pm 10,0)$, 44 (69%) мужчины с СУИОТ. Всем пациентам диагноз был поставлен ранее на основании критериев Р. Schwartz, у 50% диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Первый молекулярно-генетический вариант выявлен у 29% пациентов, второй — у 15%, третий вариант — 5 %, один пациент имел мутацию, которую ранее описывали у больных с синдромом Бругада — SCN 1B, и у 50% генетическое исследование не проводилось. 15 больных постоянно принимали бета-блокаторы. 13 ранее имели синкопальные эпизоды в анамнезе. Контрольную группу составили 87 здоровых молодых лиц в возрасте 4–20 лет (11,0 \pm 3,5). Всем



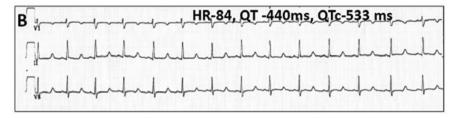


Рисунок 1. Пример анализа интервала QT у мальчика 12 лет с СУИQТ: ЭКГ в положении лежа (A) и стоя (B).

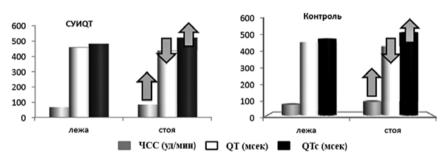


Рисунок 2. Изменение показателей ЧСС и интервалов QT в ранний период ортостаза у больных с СУИQT и в группе контроля.

исследуемым проводилась стандартная 12-канальная ЭКГ в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха, а затем пациент полнимался самостоятельно, и ЭКГ записывалась в положении стоя в течение первых 10 с после устранения артефактов записи. В горизонтальном и вертикальном положениях определялись стандартные показатели ЭКГ, в том числе ЧСС (уд./мин.), интервал QT (мс) — от начала Q до окончания Т-зубца методом наклона или по Лепешкину в V5 или II стандартном отведениях, корригированный интервал QT (QTc) рассчитывался по формуле Базетта: QTc (мc) = QT мc/ \sqrt{RR} c (рис. 1). Вычислялась разница между этими показателями в положении стоя и лежа как Δ ЧСС, Δ QТ и Δ QТс.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США). Вычислялись следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (б), размах выборки с определением

5–95-го процентилей распределения. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовались тесты Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми считались различия при р < 0,05. С целью оценки предиктивного значения продолжительности интервала QTc в ортостазе для диагностики СУИQТ проводился ROC-анализ.

Результаты

В ранний период ортостаза в обеих группах мы отмечали схожие изменения: увеличение ЧСС, укорочение интервала QT и увеличение продолжительности интервала QTc (рис. 2). Выявлены достоверные различия между всеми параметрами, кроме прироста интервала QTc (ΔQTc) в основной и контрольной группах (см. табл.). Как видно из представленной таблицы, в группе здоровых значения интервала QTc в ранний период ортостаза не превышали 500 мс. Мы провели ROC-анализ для определения оптимального значения интервала QTc в ранний период ортостаза с целью выявления больных

Таблица Изменение показателей ЭКГ в ранний период ортостаза у больных с синдром удлиненного интервала QT (СУИQТ) в сравнении с группой контроля (представлены M ± σ [5–95])

Показатели	LQTS	Healthy	p*
ЧСС лежа, уд./мин.	67 ± 14 (48–89)	71 ± 11 (53–89)	< 0,025
QT лежа, мс	461 ± 59 (400–580)	384 ± 26 (345–425)	< 0,001
QТс лежа, мс	483 ± 49 (417–567)	416 ± 22 (365–444)	< 0,001
ЧСС в ортостазе, уд./мин.	86 ± 14 (65–110)	95 ± 12 (75–115)	< 0,001
QТ в ортостазе, мс	431 ± 53 (360–520)	364 ± 26 (330–410)	< 0,001
QТс в ортостазе, мс	523 ± 40 (464–584)	457 ± 26 (420–500)	< 0,001
Δ HR, уд./мин.	19 ± 11 (3–39)	24 ± 11 (7–44)	< 0,025
Δ QT, MC	-14 ± 50 (-80-50)	-34 ± 30 (-88-+5)	< 0,001
Δ QTc, MC	40 ± 50 (-27-131)	44 ± 30 (0–88)	> 0,10

Примечание: *p — достоверность различий в показателях у больных с CУИQТ и контрольной группой.

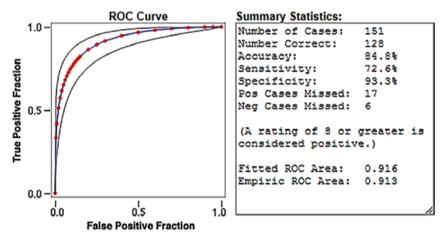


Рисунок 3. Результаты ROC-анализа для выявления больных с СУИQТ.

с СУИQТ (рис. 3). ROC-анализ показал, что оптимальной точкой для определения больных с СУИQТ было значение интервала QTс в ранний период ортостаза 500 мс с чувствительностью 73%, специфичностью 93%.

В качестве примера клинического использования данного подхода к диагностике СУИQТ приводим семью (мать и сын) с генетически доказанным вариантом СУИQТ, у которых на ЭКГ покоя регистрировался нормальный интервал QТ: QTc –417 мс был у мальчика и 400 мс — у его матери при норме до 440 мс (рис. 4 А). Используя стандартные критерии постановки диагноза, мы бы не смогли заподозрить у них это заболевание, и только сделав ЭКГ стоя, диагноз был предположен,

а далее и подтвержден генетически. В ранний период ортостаза у мальчика интервал QTc удлинялся до 516 мс, а у его матери — до 609 мс (рис. 4 В).

Обсуждение

Синдром удлиненного интервала QT — заболевание, сопряженное с высоким риском возникновения опасных жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. До 33 % детей в дебюте заболевания имеют остановку сердца, а 18 % — внезапную сердечную смерть [8], поэтому ранее выявление этого заболевания кране актуально. Однако арсенал диагностических возможностей при пограничных и нормальных значениях интервала QT пока ограничен. Критерии оценки QT при холтеровском мониторировании активно

разрабатываются, но не приобрели пока статуса клинических маркеров [9, 10].

Предложенный S. Viskin и соавт. [7] тест с оценкой ОТ в ортостазе был проведен на 64 больных с СУИОТ, средний возраст которых был существенно старше, чем в нашем исследовании $(35 \pm 10 \text{ лет})$. Авторы работы в основном сосредоточились на оценке разницы интервалов ОТ и ОТс при переходе в ортостаз, в исследовании отсутствуют абсолютные показатели этих интервалов в ортостазе, что затрудняет сравнение полученных нами результатов. Однако в этом исследования выявлена достоверная разница в увеличении интервала QTс в ортостазе у здоровых и больных, что не получилось в нашей работе. В более позднем исследовании, выполненном под руководством S. Viskin и соавт. [11], была расширена группа больных до 104 пациентов, наряду с другими показателями оценивалось оптимальное значение интервала ОТ и ОТс в ортостазе для выявления больных с СУИОТ. Авторы получили схожие с нами результаты, оптимальным значением интервала QTc в ортостазе для разграничения группы здоровых и больных оказалась продолжительность интервала QTc в ортостазе 499 мс со специфичностью 87%.

Схожие данные были получены группой испанских авторов в 2017 году [12]. Было показано, что значения интервала QTс в ортостазе являются лучшим диагностическим маркером СУИQТ, чем продолжительность интервала QTс на стандартной ЭКГ, при 90%-ной чувствительности, специфичность составила соответственно 100 и 58%. Правда, в этом исследовании оптимальным показателем интервала QTс в ортостазе явилось значение 475 мс.

В самое крупное исследование в этом области, проведенное среди 1028 человек старше 18 лет, в том числе вошли пациенты, страдающие различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но не имеющие СУИQТ, продолжительность интервала QTс в вертикальном положении была несколько ниже, чем в нашем исследовании (440 ± 28 мс), но здесь за вертикальное положение принималось положение сидя, что, возможно, обусловливает более низкие значения этого показателя. Авторы исследования сделали противоречивые выводы о том,

что интервал QT можно быть оценен только в положении лежа, так как в вертикальном положении этот показатель удлиняется [13].

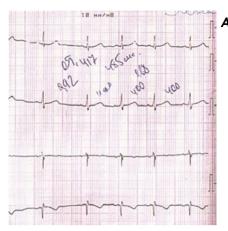
В работе, выполненной нами ранее по оценке изменений интервалов QT и QT с в ранний период ортостаза у юных элитных атлетов, мы не отметили достоверной разницы в продолжительности интервала ОТс в ортостазе у детей, занимающихся и не занимающихся спортом [14]. В еще одной работе, опубликованной в 2018 году, касающейся изучения интервалов QT и QTc в ранний период ортостаза у детей, было обследовано 100 здоровых в возрасте от 6 до 17 лет [15]. Авторы выявили выраженное удлинение интервала ОТс в ранний период ортостаза: средний интервал QTс в ортостазе составил 509 ± 41 мс, что значительно больше, чем в нашем исследовании в контрольной группе обследуемых, а у 10% интервал QTc достигал 551 мс. Возможно, это объясняется тем, что и в покое интервал QTc здесь был длиннее и у 10% обследуемых достигал 457 мс. К сожалению, авторы никак не объясняют этот феномен.

Выволы

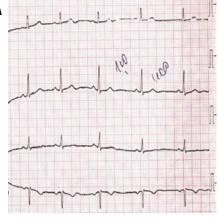
- В ранний период ортостаза в норме и у больных с синдромом удлиненного интервала QT происходит увеличение ЧСС, укорочение интервала QT и удлинение интервала QTc.
- Удлинение интервала QTc в ранний период ортостаза более 500 мс является высокочувствительным (Se — 73%), и высокоспецифичным (Sp — 93%) критерием в выявлении пациентов с синдромом удлиненного интервала QT и может служить дополнительным диагностическим критерием заболевания при пограничных значениях интервала QTc на ЭКГ покоя.

Список литературы

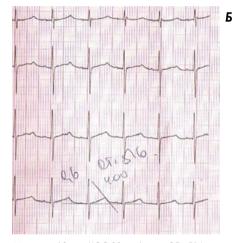
- Niimura I, Maki T. Sudden cardiac death in childhood. Jpn Circ J. 1989; 53 (12): 1571–1580.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation. 2009 Nov 3; 120 (18): 1761–7.
- Schwartz P. J., Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. Circulation 2011, 124: 2181–2184.



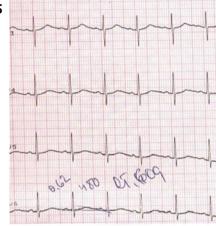
Мальчик, 12 лет. ЧСС 75 уд./мин., QTc 417 мс



Мама, 34 года. ЧСС 60 уд./мин., QTc 400 мс



Мальчик, 12 лет. ЧСС 99 уд./мин., QTc 516 мс Рисунок 4. Семейная ЭКГ, снятая в положении лежа (А) и стоя (В). Объяснения в тексте.



Мама, 34 года. ЧСС 96 уд./мин., QTc 609 мс.

- Hofman N, Wilde A.M, Kaab S, van Langen I M., Tanck MT., Mannens M, Hinterseer M, Beckmanı B, and Tan H L. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the erg of molecular aenetics: Do we need a scoring system? European Heart Journal (2007) 28, 575-580.
- Sy RW, van der Werf C, Chatta IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, Perrin M, Gollob MH, Skanes AC, Yee R, Gula LJ, Leong –Sit P, Viskin S, Klein GJ, Wilde AA, Krahn AD. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. Circulation. 2011; 124: 2187-2194.
- Mazzanti A., Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, Braghieri L, Gambelli P Memmi M, Pagan E, Morini M, Malovini A, Ortiz M. Sacilotto L. Bellazzi R. Monserrat L. Napolitano C. Baanardi V. Priori S. G. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 1663-71.
- Viskin S, Postema P G, Bhuiyan ZA, Rosso R,. Kalman J M,. Vohra J K, Guevara-Valdivia ME., Marquez MF, Kogan E, Belhassen B, Glikson M, StrasbergB, Antzelevitch C., Wilde AM. 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; 55; 1955-1961.
- Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, Debus V, Burkhardtsmaier G, Mönnig G, Breithardt G, Schulze-Bahr E. QT interval prolongation and risk for cardiac events in aenotyped LQTS-index children. Eur J Pediatr. 2009; 168 (9): 1107-15.
- Makarov L, Komoliatova V, Dmitrieva A. Zakliazmenskaya E. Ambulatory ECG Monitoring in Patients with Long QT Syndrome. Abstracts

- from Scientific Sessions of American Heart Association 2018. USA, Chicago 10-12 Novemder 2018, Su 3177
- Mauriello D, Johnson J, Ackerman M. Holter Monitoring in the Evaluation of Congenital Long QT Syndrome. PACE. 2011; 34: 1100-1104.
- Adler A, Van der Werf C, Postema PG, Rosso R,. Bhuiyan ZA, Kalman JM, Vohra JK, Guevara-Valdivia ME, Marquez MF., HalkinA, Benhorin J, Antzelevitch C, Wilde A., Viskin S. The phenomenon of "QT stunning": The abnormal QTprolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. Heart Rhythm 2012; 9: 901–908.
- 12. Munoz-Esparza C, Zorio E, Valero D, Penafiel-Verdur P,. Sanchez-Munoz J J, Garcia-Molina E, Sabater M, Navarro M, San-Roman I, Perez I, Santos J J., Cabanas-Perianes V. Valdes M. Pascual D. Garcia-Alberola A. and. Gimeno Blanesa J R. Value of the "Standing Test" in the Diagnosis and Evaluation of Beta-blocker Therapy Response in Long QT Syndrome. Rev Esp Cardiol. 2017: 70 (111): 907-914.
- 13. Markendorf S, Lüscher TF, Gerds-Li JH, Schönrath F, Schmied CM. Clinical impact of repolarization changes in supine versus upright body position. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5, 589-594.
- Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Колосов В.О., Киселева И.И., Федина Н.Н. Электрокардиографические особенности у юных элитных спортсменов. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2013. Т. 92. № 3. С. 136-140.
- 15. Dionne A, Fournier A, Dahdah N, Abrams D, Khairy P, and Abadir S. Dynamic QT Interval Changes from Supine to Standing in Healthy Children. Canadian Journal of Cardiology 34 (2018) 66e72.

Для цитирования. Комолятова В. Н., Макаров Л. М., Киселева И. И., Беспорточный Д. А., Дмитриева А. В., Балыкова Л. А., Паршина Т. С. Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение». — 2019. — Т. 2. — 21 (396). — С. 18-21.

