

Handgrip-тест в диагностике синдрома удлинённого интервала QT

Комолятова В.Н.^{1,2}, Макаров Л.М.^{1,2}, Акопян А.Г.¹, Комаров А.Н.³, Аксенова Н.В.⁴, Беспорточный Д.А.¹

Основой диагностики синдрома удлинённого интервала QT (СУИQT) является его оценка с использованием формулы $QT/\sqrt{RR}$ (т.н. формула Базетта) и вычислением скорректированного QT (QTc). Однако данная формула достоверно оценивает интервал QT в диапазоне частоты сердечных сокращений (ЧСС) от 60-90 уд./мин, что затрудняет диагностику СУИQT у пациентов с синусовой брадикардией, типичной для данного заболевания.

Цель. Улучшение диагностики СУИQT у пациентов с синусовой брадикардией с использованием пробы с кистевым эспандером (handgrip-теста).

Материал и методы. Обследовано 188 пациентов в возрасте 5-53 лет (16 [13;17]): I группа — 40 здоровых детей 9-17 лет 14 [12;16]; II группа — 98 спортсменов с синусовой брадикардией <60 уд./мин 16 [16;17] лет и III группа — 50 пациентов с СУИQT 5-53 лет (12 [10;16]) лет. Методика handgrip-теста заключалась в регулярном ритмичном сжатии кистевого эспандера с сопротивлением 20 кг до увеличения ЧСС >60 уд./мин. Пациентам дважды снималась электрокардиограмма до и после handgrip-теста. Анализировались ЧСС, интервалы QT и QTc.

Результаты. Во всех группах после работы эспандером достоверно отмечен прирост ЧСС, укорочение интервала QT и удлинение интервала QTc. Удлинение интервала QTc после handgrip-теста >460 мс явилось высокочувствительным маркером СУИQT (Se 96%, Sp 60%).

Заключение. Проведение при синусовой брадикардии handgrip-теста по предложенной методике позволяет повысить ЧСС, что обеспечивает более корректное использование формулы Базетта для оценки скорректированного интервала QT (QTc). Удлинение интервала QTc свыше 460 мс после handgrip-теста является высокочувствительным дополнительным маркером для выявления больных с СУИQT.

Ключевые слова: handgrip-тест, интервал QT, синусовая брадикардия, синдром удлинённого интервала QT.

Отношения и деятельность: нет.

¹Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков, ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА

России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, Москва; ³Филиал 5 ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва; ⁴ФГБУ Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий ФМБА России, Лечебно-реабилитационный центр "Ока", Московская область, Россия.

Комолятова В.Н.* — д.м.н., врач, профессор кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского, ORCID: 0000-0002-3691-7449, Макаров Л.М. — д.м.н., профессор, руководитель, профессор кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского, ORCID: 0000-0002-0111-3643, Акопян А.Г. — врач, ORCID: 0000-0002-4867-0594, Комаров А.Н. — врач, ORCID: 0000-0001-9039-6413, Аксенова Н.В. — главный врач, ORCID: 0000-0003-1525-177X, Беспорточный Д.А. — врач, ORCID: 0000-0002-3699-2289.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vetakom@list.ru

СУИQT — синдром удлинённого интервала QT, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, QTc — скорректированный интервал QT.

Рукопись получена 16.01.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 17.05.2024



Для цитирования: Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Акопян А.Г., Комаров А.Н., Аксенова Н.В., Беспорточный Д.А. Handgrip-тест в диагностике синдрома удлинённого интервала QT. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5762. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5762. EDN KLWMIK

Handgrip strength test for the diagnosis of long QT syndrome

Komolyatova V.N.^{1,2}, Makarov L.M.^{1,2}, Akopyan A.G.¹, Komarov A.N.³, Aksenova N.V.⁴, Besportochny D.A.¹

Long QT syndrome (LQTS) assessment is based on the $QT/\sqrt{RR}$ equation (the so-called Bazett's formula) and calculating the corrected QT (QTc). However, this formula reliably estimates the QT interval in the heart rate range (HR) of 60-90 bpm, which makes it difficult to diagnose LQTS in patients with sinus bradycardia, typical of this disease.

Aim. To improve the LQTS diagnosis in patients with sinus bradycardia using the handgrip strength test.

Material and methods. A total of 188 patients aged 5-53 years (16 [13;17]) were examined: group I — 40 healthy children aged 9-17 years (14 [12;16]); group II — 98 athletes with sinus bradycardia <60 bpm aged 16 [16;17] years; group III — 50 patients with LQTS aged 5-53 years (12 [10;16]). The handgrip strength test consisted of regular rhythmic compression of a hand expander with a resistance of 20 kg until the heart rate increased >60 bpm. The patients had an electrocardiogram recorded twice before and after the handgrip test. Heart rate, QT and QTc intervals were analyzed.

Results. In all groups, after using the expander, there was a significant increase in heart rate, QT interval shortening and QTc interval prolongation. QTc interval prolongation after the handgrip test >460 ms was a highly sensitive marker of LQTS (Se 96%, Sp 60%).

Conclusion. Proposed handgrip test for sinus bradycardia makes it possible to increase heart rate, which ensures a more correct use of the Bazett's formula for assessing the corrected QT interval (QTc). QTc interval prolongation over 460 ms after the handgrip test is a highly sensitive additional marker for identifying patients with LQTS.

Keywords: handgrip test, QT interval, sinus bradycardia, long QT syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹Center of Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents, Federal Scientific Clinical Center for Children and Adolescent, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³Spasokukotsky Moscow Center for Research and Practice of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow; ⁴Federal Clinical Center for Advanced Medical Technologies, Medical and Rehabilitation Center "Oka", Moscow region, Russia.

Komolyatova V.N.* ORCID: 0000-0002-3691-7449, Makarov L.M. ORCID: 0000-0002-0111-3643, Akopyan A.G. ORCID: 0000-0002-4867-0594, Komarov A.N.

ORCID: 0000-0001-9039-6413, Aksenova N. V. ORCID: 0000-0003-1525-177X, Besportochny D. A. ORCID: 0000-0002-3699-2289.

*Corresponding author: vetakom@list.ru

For citation: Komolyatova V. N., Makarov L. M., Akopyan A. G., Komarov A. N., Aksenova N. V., Besportochny D. A. Handgrip strength test for the diagnosis of long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5762. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5762. EDN KLWMIK

Received: 16.01.2024 Revision Received: 22.04.2024 Accepted: 17.05.2024

Ключевые моменты

- Разработан новый дополнительный высокоспецифичный тест для выявления больных с синдромом удлиненного интервала QT.
- Регулярное ритмичное сжатие кистевого эспандера (handgrip-тест) позволяет умеренно повысить частоту сердечных сокращений у пациентов с синусовой брадикардией, что обеспечивает более корректное использование формулы Базетта с целью оценки интервала QT.

Основой диагностики синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT) является вычисление корригированного QT (QTc) с использованием формулы $QT/\sqrt{RR}$ (т.н. формула Базетта) [1]. Однако оптимальная коррекция интервала QT по частоте сердечных сокращений (ЧСС) при использовании этой формулы достигается в диапазоне ЧСС от 60 до 90 уд./мин, что затрудняет ее использование при брадикардии, которая часто встречается у больных с СУИQT [1], при "спортивной" брадикардии [2]. В руководстве по оценке интервала QT у тренированных спортсменов с брадикардией рекомендуется сделать несколько неинтенсивных аэробных физических упражнений для поднятия ЧСС >60 уд./мин [3], но какие упражнения для этого могут быть использованы в рекомендациях не уточняется. Для поднятия ЧСС может быть использована проба с ортостазом или нагрузочные пробы (велоэргометрии или тредмил-тест), однако физиологические условия проведения этих проб отличаются от условий, принятых для снятия базовой электрокардиограммы (ЭКГ) в положении лежа, нормативные параметры интервала QTc другие [4, 5]. С 70-х годов прошлого столетия в некоторых исследованиях для оценки показателей гемодинамики предложено было использовать кистевой эспандер (handgrip-тест). Работа кистевым эспандером приводила к увеличению ЧСС, артериального давления и других параметров гемодинамики в различных группах обследуемых [6, 7]. В исследованиях, проводимых нами ранее, мы использовали кистевой эспандер с целью подъема ЧСС и артериального давления у больных во время развития синкопальных состояний [8], у здоровых тренированных спортсменов

Key messages

- A new additional highly specific test has been developed to identify patients with long QT syndrome.
- Handgrip test makes it possible to moderately increase heart rate in patients with sinus bradycardia, which ensures more correct use of the Bazett's formula to assess the QT interval.

для более точной оценки интервала QT при брадикардии [9]. Однако протокол теста не был определен, нормативные лимиты интервала QTc для этой пробы у больных СУИQT с брадикардией ранее не изучены.

Целью настоящего исследования явилось оценить возможность использования handgrip-теста (теста с кистевым эспандером) в диагностике СУИQT.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России. Все пациенты, включенные в исследование, подписали письменное информированное согласие.

В центре синкопальных состояний и сердечных аритмий ФНКЦ детей и подростков ФМБА России (ЦССА ФМБА России) было обследовано 188 человек (58% мужского пола) в возрасте 5-53 лет (16 [13;17]): I группа — 40 здоровых детей 9-17 лет, средний возраст 14 [12;16]; II группа — 98 спортсменов 15-17 лет с синусовой брадикардией <60 уд./мин, средний возраст 16 [16;17] лет и III группа — 50 пациентов с СУИQT 5-53 года, средний возраст — 12 [10;16] лет. Среди больных с СУИQT 41 с выявленными молекулярно-генетическими изменениями: мутации в гене *KCNQ1* — 20 человек, *KCNH2* — 11 человек, *SCN5A* — 6 человек, 42 (84%) получали терапию бета-блокаторами на момент обследования.

Всем исследуемым проводилась стандартная 12-канальная ЭКГ после 5 мин отдыха в положении лежа на спине, затем выполнялся handgrip-тест по следующей методике: не меняя положения тела, пациент доминантной рукой в течение 20-30 сек ритмично сжимал кистевой эспандер с сопротивлением 20 кг

Таблица 1

ЧСС, продолжительность интервала QT, QTс у здоровых пациентов, спортсменов и больных с СУИQT до и после работы кистевым эспандером

Группа	I группа		II группа		III группа	
	Здоровые		Спортсмены		Больные (СУИQT)	
188 человек 16 [13;17] лет						
Количество (п, %, муж. пол)	40 (63%)		98 (61%)		50 (40%)	
	Медиана [25;75%]	p*	Медиана [25;75%]	p**	Медиана [25;75%]	p***
Возраст	14 [12;16]	<0,001	16 [16;17]	<0,001	12 [10;16]	
ЧСС (уд./мин)	61 [52;73]	<0,001	53 [49;56]	<0,001	66 [57;75]	
QT (мс)	400 [360;410]	<0,001	415 [400;440]	<0,001	450 [420;480]	<0,001
QTс (мс)	403 [392;412]		398 [382;411]	<0,001	472 [457;489]	<0,001
ЧСС (уд./мин) (эспандер)	72 [62;86]	<0,01	71 [66;75]	<0,005	78 [69;89]	<0,001
QT (мс) (эспандер)	388 [360;400]	<0,001	410 [400;420]	<0,001	440 [400;460]	<0,001
QTс (мс) (эспандер)	428 [410;439]	<0,001	453 [432;470]	<0,001	498 [482;528]	<0,001
ΔЧСС (уд./мин)	13 [4;18]	<0,001	19 [13;24]	<0,005	12 [8;19]	
ΔQT (мс)	-9 [-15;0]		-10 [-20;0]		-20 [-30;10]	<0,005
ΔQTс (мс)	25 [1;43]	<0,001	53 [34;66]	<0,001	26 [10;37]	

Примечание: * — достоверность различий между I и II группами (p), ** — достоверность различий между II и III группами (p), *** — достоверность различий между I и III группами (p).

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT.

(Decathlon, Франция) до повышения достижения ЧСС >60 уд./мин. После чего вновь регистрировалась 12 канальная ЭКГ. На обеих ЭКГ определялись стандартные показатели: ЧСС в уд./мин, продолжительность интервала QT в мс (от начала зубца Q до окончания зубца T, зубец U из анализа исключался) определялась методом наклона во II стандартном или V₅ отведениях, рассчитывался QTс по общепринятой формуле Базетта: $QTс (мс) = QT (мс) / \sqrt{R-R (сек)}$.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistika for Windows 7.0 (StatSoft, США). Вычислялись следующие показатели: медианна, размах выборки с определением 25-75-го перцентилей распределения. Для сравнения групп использовались методы непараметрической статистики (тест Колмогорова-Смирнова). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. С целью разграничения нормальных и патологических значений продолжительности интервала QTс после работы эспандером проводился ROC-анализ с определением чувствительности (Se), специфичности (Sp), площади под кривой (AUC).

Результаты

В целом группы пациентов, включенных в анализ, были сопоставимы по полу, средний возраст пациентов из 2 группы был достоверно выше в сравнении с другими группами. Результаты проведенного обследования представлены в таблице 1.

Исходные значения ЧСС практически не различались в группе здоровых и больных с СУИQT и бы-

Таблица 2

Результаты ROC-анализа для значения интервала QTс >460 мс после работы кистевым эспандером для выявления пациентов с СУИQT

	Se	Sp	AUC
Здоровые	97%	82%	0,98
Спортсмены	97%	47%	0,91
Вместе	96%	60%	0,91

ли достоверно ниже у спортсменов. После работы кистевым эспандером прирост ЧСС отмечен во всех группах, однако среди спортсменов он оказался более заметным (рис. 1, табл. 1). Ожидается интервал QT уменьшился во всех группах, наиболее заметное укорочение наблюдалось в группе больных с СУИQT (рис. 1, табл. 1). Однако интервал QTс удлинился у всех обследованных, значимо более выраженное удлинение наблюдалось в группе детей, интенсивно занимающихся спортом (рис. 1, табл. 1).

С целью разграничения нормального и избыточного удлинения интервала QTс на фоне работы эспандером мы провели ROC анализ, результаты которого представлены на рисунке 2. Увеличение продолжительности QTс >460 мс явилось оптимальной точкой разделения больных с СУИQT и здоровых с высокой чувствительностью и специфичностью и с высокой чувствительностью и умеренной специфичностью для высокотренированных спортсменов с синусовой брадикардией (табл. 2).

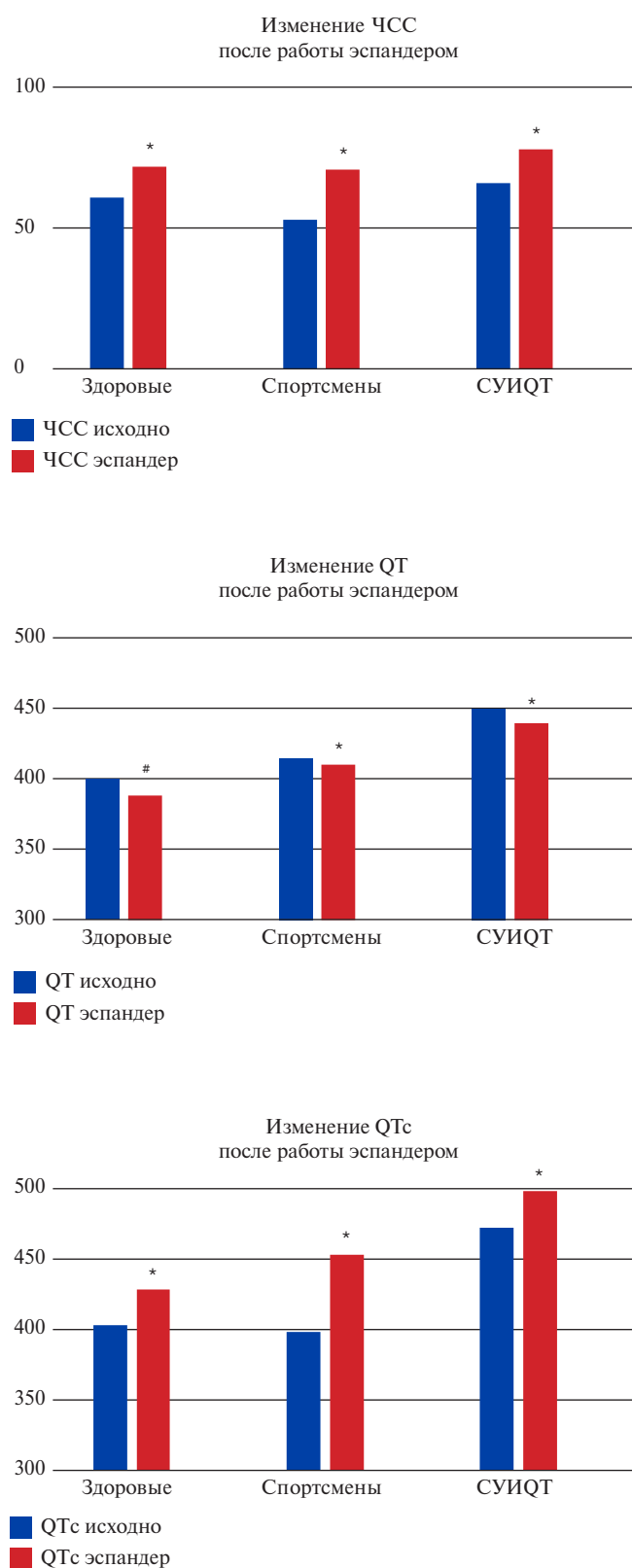


Рис. 1. Изменение показателей ЧСС, QT и QTc после работы кистевым эспандером.

Примечание: * — $p < 0,0001$, # — $p < 0,0003$.

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT.

Обсуждение

СУИQT — заболевание, сопряженное с риском возникновения жизнеугрожающих состояний. Однако от 42 до 52% больных с генетически доказанным СУИQT имеют нормальные значения интервала QTc на стандартной ЭКГ или его пограничное удлинение, что диктует необходимость разработки дополнительных тестов с целью выявления этого опасного заболевания [10, 11]. Основным диагностическим критерием постановки диагноза СУИQT является удлинение QTc, вычисленного с использованием формулы $QT/\sqrt{RR}$ (т.н. формула Базетта) [1], однако в условиях синусовой брадикардии, которая также характерна для пациентов с этим диагнозом, формула Базетта может "недооценивать" реальную продолжительность интервала QT. Согласно существующим Международным рекомендациям по оценке интервала QT у спортсменов с брадикардией рекомендуют использовать небольшую физическую нагрузку с целью подъема ЧСС [3], однако характер нагрузки не уточнен. В нашем исследовании прирост ЧСС после работы кистевым эспандером был зарегистрирован во всех группах и максимально выражен в группе высоко тренированных спортсменов, которые были включены в это исследование в качестве физиологической модели синусовой брадикардии. Прирост интервала QTc после работы кистевым эспандером (handgrip-тест) у спортсменов был более выраженный, чем в других группах, однако это не повлияло на результаты ROC анализа, в обеих группах мы получили одинаковые значения продолжительности интервала QTc (>460 мс), разграничивающие больных и здоровых.

Схожее обследование нами было проведено в 2019г по оценке изменений интервала QT в ранний период ортостаза, где также отмечается прирост ЧСС [4]. Надо отметить, что в этом исследовании ЧСС в ортостазе у здоровых в среднем составила 95 ± 12 уд./мин, увеличиваясь до 115 уд./мин, а в группе больных с СУИQT 86 ± 14 уд./мин, достигая 110 уд./мин, что также может влиять на адекватность использования формулы Базетта. Отчасти и в этом кроется полученный результат того исследования, что только QTc >500 мс явилось разграничительным фактором больных СУИQT и здоровых пациентов [4].

Увеличение ЧСС также достигается проведением пробы с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия или тредмил-тест), а удлинение интервала QTc >480 мс на 4 минуте восстановления добавляет 1 балл в критерии постановки диагноза СУИQT согласно таблице Шварца [12]. Однако проба с дозированной нагрузкой приводит к значительному увеличению ЧСС, >90 уд./мин, что также может искажать результаты подсчета QTc с использованием формулы Базетта и давать ложноположительные результаты. В исследовании Benatar A, et al. (2001) [13]

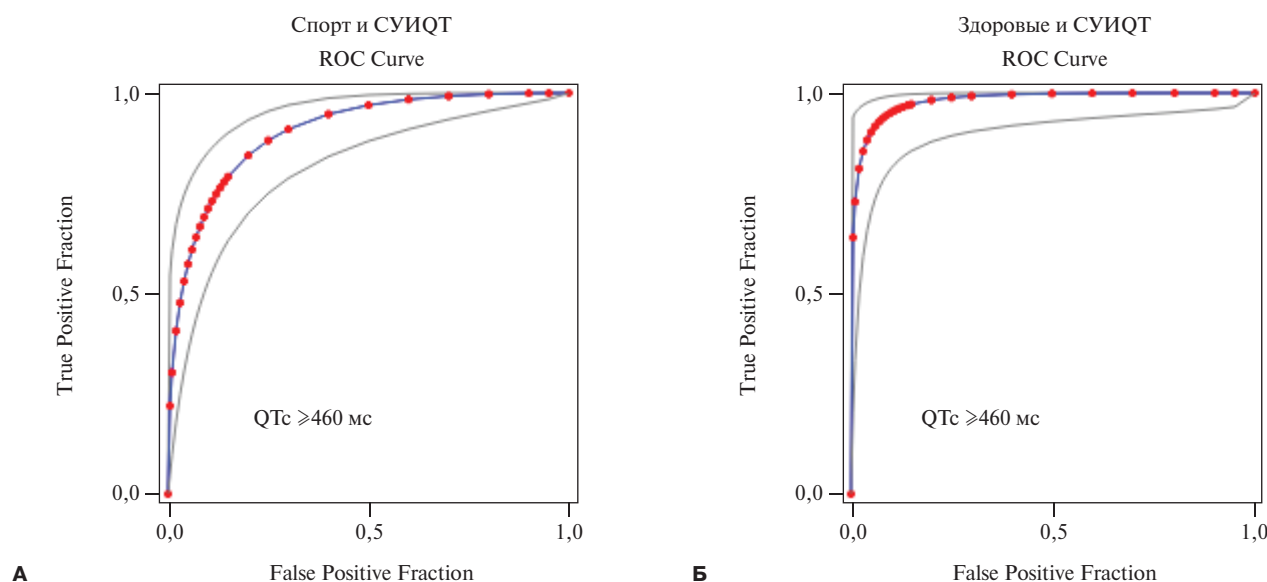


Рис. 2. Результаты ROC-анализа продолжительности интервала QTc для разделения высокотренированных спортсменов и больных с СУИQT (А) и здоровых и больных с синдромом СУИQT (Б).

Сокращение: СУИQT — синдром удлиненного интервала QT.

показано, что на физической нагрузке для оценки интервала QT целесообразнее использовать формулу Фридеричи или Ходжиса, т.к. они более корректно отражают изменения интервала QT на нагрузке. К тому же, проведение пробы с дозированной физической нагрузкой требует специального помещения, дорогостоящего оборудования и участия квалифицированных специалистов, владеющих этой методикой. Выбирая способ увеличения ЧСС, нам было важно, чтобы ЧСС находилась в пределах 60-90 уд./мин.

В настоящем исследовании, как и в предыдущих [4, 5], мы наблюдали удлинение интервала QTc при увеличении ЧСС. Основной причиной этого удлинения служит разрыв между приростом ЧСС и укорочением интервала QT, так называемый гистерезис интервала QT [14]. То, что укорочение интервала QT в ответ на внезапное ускорение сердечного ритма не происходит мгновенно, известно давно. Еще в 1920г Базетт [15] подчеркивал, что при физической нагрузке ЧСС увеличивается быстро, а интервал QT укорачивается медленнее. В ранее проведенных исследованиях было показано, что после резкого увеличения частоты желудочковой стимуляции проходит до 2 мин, прежде чем рефрактерный период желудочков и интервал QT приспособятся к изменениям ЧСС [14, 16], что мы и наблюдали в наших исследованиях.

Ограничением нашего исследования явилось отсутствие стандартизации выполнения предложенной пробы, т.к. пациенты, вошедшие в наше исследование, сильно различались по возрасту, силе руки, физической подготовке, что ограничивало использова-

ние одинакового темпа и времени сжатия эспандера у всех пациентов. Также часть больных СУИQT получала терапию бета-блокаторами, влияние которой на результаты теста остается неопределенным. Не было оценено различие в результатах теста у больных с разными молекулярно-генетическими вариантами СУИQT.

Предложенный нами handgrip-тест может использоваться не только в качестве дополнительной диагностики СУИQT, но и позволит выявить спортсменов с удлиненным интервалом QT, что может быть обусловлено, с одной стороны, большей массой миокарда у лиц, занимающихся спортом, а с другой стороны, может явиться критерием их перетренированности [17, 18]. Вовремя выявленные изменения в этой группе позволят скорректировать тренировочный процесс и избежать опасных осложнений у спортсменов с удлинением интервала QT.

Заключение

1. Использование handgrip-теста (проба кистевым эспандером) повышает ЧСС, что позволит обеспечить более корректное использование формулы Базетта для оценки QTc у пациентов с синусовой брадикардией.

2. Удлинение интервала QTc свыше 460 мс может служить дополнительным маркером для выявления больных с СУИQT.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Schwartz P, Moss A, Vincent G, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2):782-4. doi:10.1161/01.cir.88.2.782.
- Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT Syndrome and Competitive Sports. *Arrhythmia Electrophysiology Review*. 2018;7(3):187-92. doi:10.15420/aer.2018.39.3.
- Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:1057-75. doi:10.1136/bjssports-2016-097331.
- Komoliatova VN, Makarov LM, Kiseleva II, et al. Changing QT interval in orthostasis — new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval. *Medical alphabet*. 2019;22(2):18-21. (In Russ.) Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Киселева И.И. и др. Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT. *Медицинский алфавит*. 2019;22(2):18-21. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-18-21.
- Makarov LM, Balykova LA, Gorbunova IA, et al. Dynamics of repolarization parameters in healthy adolescents aged 11-15 years during veloergometry. *Pediatric Diagnostics*. 2011;3(6):27-31. (In Russ.) Макаров Л.М., Балькова Л.А., Горбунова И.А. и др. Динамика показателей реполяризации в процессе велоэргометрической пробы у здоровых подростков в возрасте 11-15 лет. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011;3(6):27-31.
- Knobelsdorff-Brenkenhoff von F, Dieringer MA, Fuchs K, et al. Isometric handgrip exercise during cardiovascular magnetic resonance imaging: set-up and cardiovascular effects. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2013;37:1342-50. doi:10.1002/jmri.23924.
- Fisher ML, Nutter DO, Jacobs W, et al. Hemodynamic responses to isometric exercise (handgrip) in patients with heart disease. *British Heart Journal*. 1973;35:422-32. doi:10.1136/hrt.35.4.422.
- Makarov LM. Syncope. In: *Emergency pediatrics: national guidelines* ed. by Blohin BM. Moscow: GEOTAR-Media. 2017:154-77. (In Russ.) Макаров Л.М. Синкопальные состояния. В кн: *Неотложная педиатрия: национальное руководство*/под ред. Блохина БМ. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017:154-77. ISBN: 978-5-9704-3766-7.
- Akopyan AG, Makarov LM, Komoliatova VN, et al. Test with wrist expander as a method for assessing interval QT in patients with severe sinus bradycardia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(S6):3. (In Russ.) Акопян А.Г., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. и др. Проба с эспандером как метод оценки интервала QT при выраженной брадикардии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(S6):3. EDN: UKILHZ.
- Sy RW, van der Werf C, Chatta IS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011;124:2187-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258.
- Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(1):8-25. (In Russ.) Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(1):8-25.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.
- Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart*. 2001;86:199-202. doi:10.1136/heart.86.2.199.
- Lau CP, Freedman AR, Fleming S, et al. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res*. 1988;22:67-72. doi:10.1093/cvr/22.1.67.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7 (1785-89).
- Janse MJ, van der Steen AB, van Dam RT. Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. *Circ Res*. 1969;24:251-62. doi:10.1161/01.res.24.2.251.
- Lutfullin IY, Klim ZF, Bilalova RR, et al. A 24-hour ambulatory ECG monitoring is assessment of QT interval duration and dispersion in rowers with physiological myocardial hypertrophy. *Biol. Sport*. 2013;30:237-41. doi:10.5604/20831862.1077547.
- Dagradi F, Spazzolini C, Castelletti S, et al. Exercise training-induced repolarization abnormalities masquerading as congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020; 142(25):2405-15. doi:10.1161/circulationaha/120.048916.