



Комиссарова С.М.¹, Ребеко Е.С.¹, Ринейская Н.М.¹ ✉, Чакова Н.Н.², Долматович Т.В.²,
Ниязова С.С.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Манифестация преходящего синдрома удлиненного интервала QT, обусловленного инфекцией COVID-19. Клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Комиссарова С.М. – концепция и дизайн статьи; Ребеко Е.С. – набор клинического материала, динамическое наблюдение за пациентом; Ринейская Н.М. – обзор литературы, оформление статьи; Чакова Н.Н., Долматович Т.В., Ниязова С.С. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа.

Подана: 26.12.2021

Принята: 11.04.2022

Контакты: nadya.rin@gmail.com

Резюме

Инфекция COVID-19 представляет потенциальные риски для пациентов с каналопатиями. Сочетание многих проаритмогенных факторов, включая гипертермию, стресс, гипоксию, электролитные нарушения, диарею, а также применяемые в настоящее время лекарственные средства (ЛС) для лечения инфекции могут являться потенциальной причиной удлинения интервала QTc и приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий. Поэтому пациентам с LQTS следует проявлять особую осторожность и при инфицировании COVID-19 желательна их госпитализация в стационар для адекватного мониторингирования интервала QTc. Особые трудности диагностики вызывают пациенты с предрасположенностью к удлинению интервала QT и наличием преходящего или латентного удлинения интервала QTc. Авторы представляют клинический случай 29-летней пациентки, у которой на фоне гипертермии, диареи и рвоты, обусловленных инфекцией COVID-19, появились рецидивирующие пресинкопальные состояния и сердцебиения. Диагноз преходящего LQTS пациентке был установлен на основании эпизодов удлинения QTc до 609 мс при мануальной оценке ХМ ЭКГ на фоне тахикардии более 120 уд/мин. Оценка вероятности LQTS по шкале Шварца составила 4,0 балла. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружено сочетание нескольких редких генетических вариантов с неопределенной значимостью в генах KCNE1, HCN4 и ANK2, кодирующих ионные каналы и ассоциированных с каналопатиями и нарушениями сердечного ритма. Комбинация нескольких генетических вариантов могла играть существенную роль как в вариабельности экспрессии фенотипа заболевания, так и в разнообразии ответов на различные провоцирующие факторы, обусловленные инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: преходящий синдром удлинения интервала QT, генетические варианты в генах KCNE1, HCN4 и ANK2, инфекция COVID-19

Komissarova S.¹, Rebeko E.¹, Rineiskaya N.¹ ✉, Chakova N.², Dolmatovich T.², Niyazova S.²

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Manifestation of Transient LONG QT Syndrome Caused by COVID-19. Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Komissarova S. – concept and design of the article; Rebeko E. – clinical follow-up of patient; Rineiska N. – literature review, design of the article; Chakova N., Dolmatovich T., Niyazova S. – conducting and interpreting the results of genetic analysis.

Submitted: 26.12.2021

Accepted: 11.04.2022

Contacts: nadya.rin@gmail.com

Abstract

COVID-19 presents potential risks for patients with channelopathies. A combination of many proarrhythmogenic factors, including hyperthermia, stress, hypoxia, electrolyte disturbances, diarrhea, as well as currently used drugs for the treatment of infection could be a potential cause of prolongation of the QTc interval and lead to life-threatening arrhythmias. Therefore, patients with LQTS should exercise special caution and when infected with COVID-19, their hospitalization in a hospital is desirable for adequate monitoring of the QTc interval. Particular diagnostic difficulties are caused by patients with a predisposition to prolongation of the QT interval and the presence of transient or latent prolongation of the QTc interval. The authors present a clinical case of a 29-year-old patient who, against the background of hyperthermia, diarrhea and vomiting caused by COVID-19, had recurrent presyncopal episodes and palpitations. The diagnosis of transient LQTS in the patient was established on the basis of episodes of QTc prolongation up to 609 ms with manual assessment of ECG monitor against a background of tachycardia of more than 120 bpm. The LQTS probability score on the Schwartz scale was 4.0 points. A molecular genetic study revealed a combination of several rare genetic variants with uncertain significance in the genes KCNE1, HCN4 and ANK2 encoding ion channels and associated with channelopathy and cardiac arrhythmias. The combination of several genetic variants could play a significant role both in the variability of the expression of the disease phenotype and in the diversity of responses to various provoking factors caused by COVID-19.

Keywords: transient QT prolongation syndrome, genetic variants in KCNQ1, HCN4 and ANK2 genes, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с наследственными нарушениями сердечного ритма (каналопатиями) имеют повышенные риски развития жизнеугрожающих аритмий или манифестации симптомов заболевания, связанных с COVID-19. Сочетание многих проаритмогенных факторов при COVID-19, включая гипертермию, стресс, гипоксию, электролитные

нарушения, высокий уровень интерлейкинов (IL-1, IL-6), могут являться причиной удлинения интервала QTc у пациентов с врожденным LQTS и приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий [1]. Помимо этого, большинство применяемых в настоящее время лекарственных средств (ЛС) для лечения инфекции COVID-19 (табл. 1) могут увеличивать интервал QT [2], а некоторые из них могут вызывать диарею, способствуя гипокалиемии, еще одному фактору, повышающему риск аритмии [3]. Кроме того, диарея является одним из клинических проявлений инфекции COVID-19 [4]. Поэтому к пациентам с LQTS следует проявлять особую осторожность, чтобы избежать инфицирования, а в случае заражения достаточно опасно оставлять их на домашнем лечении при отсутствии адекватного мониторингирования интервала QT. Пациентам с LQTS интервал QTc следует контролировать настолько тщательно, насколько это возможно. Все ЛС, удлиняющие интервал QTc, должны быть отменены, если QTc ≥ 500 мс или если QTc увеличивается на >60 мс от исходного уровня, а также поддерживать уровень калия в сыворотке крови на уровне $>4,5$ мэкв/л.

Согласно последней версии временных методических рекомендаций по профилактике и лечению коронавирусной инфекции, принятых 14 ноября 2021 г., для лечения атипичной пневмонии рекомендовано использовать гидроксихлорохин, антибактериальные ЛС (азитромицин), противовирусные препараты. Препараты гидроксихлорохин и азитромицин перечислены на сайте www.crediblemeds.org в качестве возможных факторов риска развития «тахикардии-пируэт». Широко используемый антибиотик азитромицин может быть причиной удлинения интервала QT, развития

Таблица 1
Потенциально побочные эффекты при каналопатиях лекарственных средств, используемых в лечении инфекции COVID-19

Table 1
Current medications used in COVID-19 infection and potential side effects in cardiomyopathies (CMP) and ion channel diseases (ICD)

Лекарственное средство	Побочные эффекты	Использование при LQTS
Гидроксихлорохин	Удлинение интервала QT (лекарственный эффект плюс ингибирование CYP3A4)	Потенциально вреден при LQTS и других каналопатиях, риск приобретенного LQTS
Азитромицин	Удлинение интервала QT (лекарственный эффект плюс ингибирование CYP3A4)	Потенциально вреден при LQTS или других структурных заболеваниях, связанных с удлинением QT, риск приобретенного LQTS
Ритонавир	Удлинение интервала QT (ингибирование CYP3A4) Брадиаритмии/АВ-блокады	Потенциально вреден при LQTS или других структурных заболеваниях, связанных с LQTS, риск приобретенного LQTS, осторожно у пациентов с каналопатиями (например, SCN5A) или структурными заболеваниями, ассоциированными с АВ-блокадами (например, ламинопатия А/С, десминопатия, митохондриальные заболевания)
Лопинавир	Удлинение интервала QT (ингибирование CYP3A4) Брадиаритмии/АВ-блокады	Потенциально вреден при LQTS или других структурных заболеваниях, связанных с удлинением QT, риск приобретенного LQTS, осторожно у пациентов с каналопатиями (например, SCN5A) или структурными заболеваниями, ассоциированными с АВ-блокадами (например, ламинопатия А/С, десминопатия, митохондриальные заболевания)

клинически значимых аритмий и повышения риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [5]. Пожилой возраст и женский пол рассматриваются как дополнительные факторы риска этих тяжелых осложнений. Азитромицин также может провоцировать полиморфную желудочковую тахикардию [6]. Базовые электрофизиологические исследования показывают, что применение двух ЛС может провоцировать нарушения ритма путем влияния на электролитные токи в каналах кардиомиоцитов [7, 8].

Опубликованный в это же время протокол ведения пациентов с наследственными каналопатиями и COVID-19 рекомендует в случае необходимости дополнительного назначения ЛС, удлиняющих интервал QT, провести контроль ЭКГ через 4 ч от начала приема дополнительного препарата, и при отсутствии клинически значимого удлинения QT, желудочковых аритмий терапия может быть продолжена [1]. При появлении этих изменений обязательны отмена препарата и консультация кардиолога. Мониторинг интервала QT необходимо проводить у мужчин в возрасте старше 55 лет, у женщин в возрасте старше 65 лет и у всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Все обозначенные проблемы в той или иной мере иллюстрирует представленный ниже клинический случай.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБАНДА И РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Пациентка Д. – 29-летняя женщина, пресинкопальное состояние впервые манифестировало 26 апреля 2020 г. в период первой волны пандемии COVID-19, когда повысилась температура до 37,3 градуса, появились рвота и диарея. Пациентка была госпитализирована в этот же день в стационар, назначено лечение согласно действующему на тот момент времени протоколу (антибиотик амоксициллин / клавулановая кислота 500/125 мг по 1 таб. 3 раза в день, аспирин 75 мг 1 раз в день). Диарея сохранялась у пациентки в течение 10 дней госпитализации, несмотря на отмену ранее назначенного антибиотика и пероральную регидратацию солевым раствором до 2 л в сутки дробно. Пресинкопальные состояния за период госпитализации повторялись дважды. При анализе серии ЭКГ регистрировали синусовый ритм с ЧСС 55–75 уд. в минуту, предсердную экстрасистолию, длительность QTc 425 мс (рис. 1). На 19-й день госпитализации, когда решался вопрос о выписке пациентки на амбулаторный этап, вновь появились пресинкопальное состояние и сердцебиения. На ЭКГ регистрировали синусовую тахикардию с ЧСС 105 в 1 минуту, QTc 435 мс. Пациентку оставили в стационаре и выполнили ХМ ЭКГ. При ХМ ЭКГ регистрировали преходящую синусовую брадикардию с ЧСС 46 уд/мин, эпизоды синусовой тахикардии с ЧСС 105 уд/мин; 205 одиночных предсердных экстрасистол и 2 предсердных куплета, несколько эпизодов предсердной тахикардии с ЧСС 152 уд/мин. При мануальной оценке интервала QTc выявлено удлинение интервала QTc до 560 мс в утреннее время суток на фоне синусовой тахикардии и максимальный интервал QTc 609 мс был зарегистрирован в 10:27 утра при ЧСС 120 уд/мин. Усредненный интервал QTc равнялся 467 мс (рис. 2). Процент усредненных интервалов QTc продолжительностью более 450 мс равнялся 71%.

При сборе семейного анамнеза уточнено, что отец пациентки умер в 42 года от онкологии, у матери и брата сердечно-сосудистой патологии нет. Диагноз преходящего LQTS пациентке был установлен на основании клинических данных

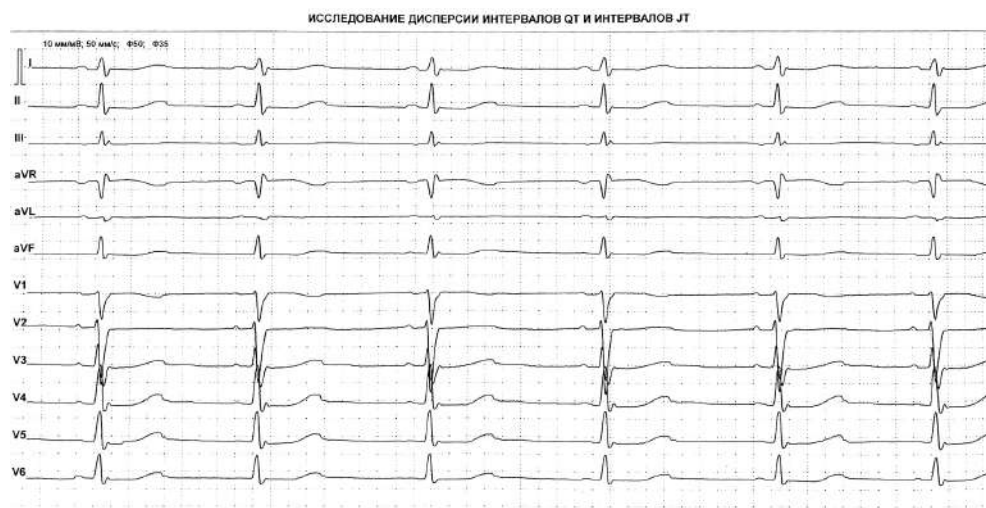


Рис. 1. ЭКГ-12 пациентки изначально
Fig. 1. ECG-12 of the patient initially

(рецидивирующие пресинкопальные состояния), удлинения QTс при мануальной оценке эпизодов ХМ ЭКГ до 609 мс в утреннее время суток на фоне тахикардии более 120 уд/мин. Оценка вероятности LQTS по шкале Шварца составила 4,0 балла. При 5-минутной регистрации ЭКГ выявлено увеличение средней величины дисперсии интервала QTс до 113 мс (при норме 70 мс).

Пациентке был назначен метопролол 25 мг в сутки и препараты магния с рекомендацией регулярного контроля ЭКГ-12 и ХМ ЭКГ.

При ЭхоКГ-исследовании структурных повреждений миокарда у пациентки не выявлено. На фоне проводимого лечения (метопролол 25 мг по ½ таб. 2 раза в день под контролем ЧСС) состояние пациентки улучшилось, была выписана в удовлетворительном состоянии.

При контрольном анализе ХМ ЭКГ через 3 месяца средняя ЧСС равнялась 75 уд/мин, максимальная ЧСС 169 уд/мин, основной ритм синусовый. Усредненный интервал QTс равнялся 464 мс за период мониторинга. Процент усредненных интервалов QTс продолжительностью более 450 мс равнялся 76%. При мануальной оценке эпизодов удлинения QTс >480 мс не зарегистрировано.

Для определения возможной генетической причины нарушения ритма пациентке было выполнено генетическое тестирование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), включающего анализ кодирующих последовательностей 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Генотипирование пробанда Д. проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. У пациентки получено письменное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате проведенного исследования не выявлено патогенных мутаций в генах, приводящих к развитию LQTS, однако обнаружено сочетание

нескольких редких генетических вариантов с неопределенной значимостью в генах KCNE1, HCN4 и ANK2, кодирующих ионные каналы и ассоциированных с каналопатиями и нарушениями сердечного ритма (табл. 2).

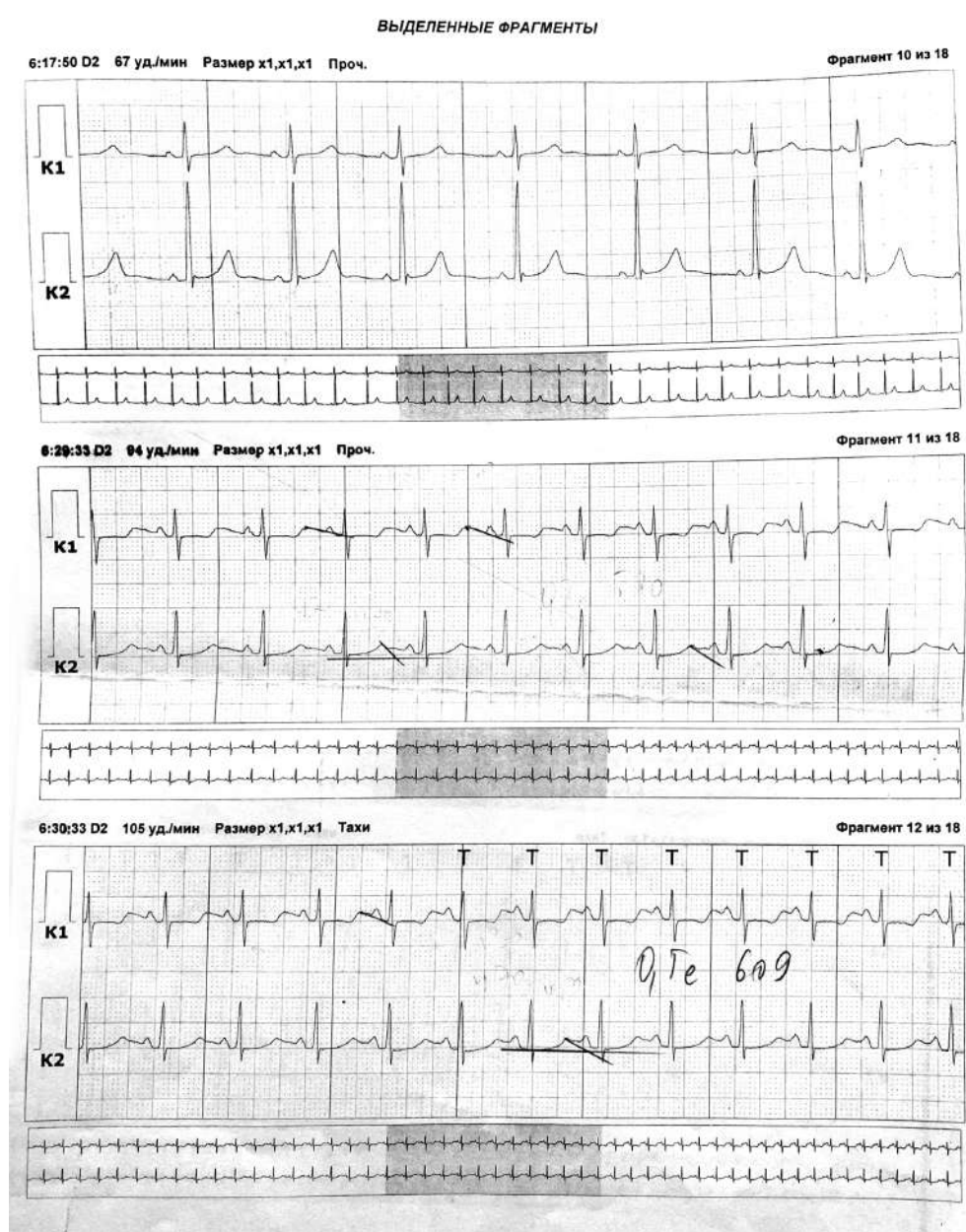


Рис. 2. Суточное мониторирование ЭКГ пациентки
Fig. 2. 24-Hour Holter Monitoring of the patient's ECG

Таблица 2
Выявленные мутации у пациентки Д.
Table 2
Identified mutations in patient Д.

Ген	Хромо-сома	Экзон	Нуклеотидная замена, rs	Аминокислотная замена	MAF
KCNE1	21	4	c.253G>A, rs1805128	p.Asp85Asn	<0.0094
HCN4	15	8	c.2275G>A, rs62641689	p.Val759Ile	<0.0031
HCN4	15	8	c.3577G>C, rs200507617	p.Glu1193Gln	<0.0008
ANK2	4	38	c.7397G>A, rs142078935	p.Arg2466His	<0.0008

Примечание: MAF – частота минорного аллеля в популяционных базах.

Все выявленные мутации на данный момент относятся к редким заменам с неопределенной клинической значимостью (VUS).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный нами клинический случай демонстрирует наличие у пациентки преходящего LQTS, манифестация которого была вызвана инфекцией COVID-19. Основанием для предположения о возможном заболевании у пациентки послужили наличие клинических симптомов в виде рецидивирующих пресинкопальных состояний и документированных при ХМ ЭКГ пароксизмов суправентрикулярной тахикардии с эпизодами удлинения интервала QTс до 609 мс при мануальной оценке, увеличение средней величины дисперсии интервала QTс до 113 мс (норма 70 мс) при 5-минутной регистрации ЭКГ и оценке вероятности LQTS по шкале Шварца, составляющей 4,0 балла. Пациентке был назначен метопролол 25 мг/сут и препараты магния с рекомендацией регулярного контроля ЭКГ-12 и ХМ ЭКГ.

В результате генетического исследования пациентки с целью подтверждения диагноза LQTS диагностически значимой мутации не выявлено. Однако обнаружено сочетание редких замен в генах KCNE1 и HCN4, кодирующих белки ионных каналов и отвечающих за транспорт калия в сердечной мышце, а также в ANK2, кодирующем белок анкирина-В и ассоциированном с развитием «синдрома анкирина-В» и жизнеугрожающими аритмиями.

Функциональное значение и роль замены c.253G>A (p.Asp85Asn) в гене KCNE1 в развитии нарушений ритма в исследованиях интерпретируются по-разному. Показано, что p.Asp85Asn может вызывать потерю функции как быстро активируемого калиевого канала (I_{Kr}), так и медленно активируемого калиевого канала задержанного выпрямления (I_{Ks}), что позволяет предположить значимость этого варианта в развитии аритмий [9]. Замену p.Asp85Asn в гене KCNE1 связывают также с модифицирующим воздействием на фенотипическую реализацию других мутаций и с индуцированным лекарственными препаратами удлинением QT.

Ген HCN4 кодирует α -субъединицу активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотид-зависимого калиевого канала 4, который вносит значительный вклад в генерацию основной сердечной электрической активности в синусовом узле и является медиатором модуляции с помощью β -адренергической стимуляции. Экспрессия HCN4 в сердце не ограничивается клетками синусового узла, а

обнаруживается в других тканях, включая клетки проводящей системы [10]. Мутации в этом гене являются причиной синдрома слабости синусового узла 2, также известном как фибрилляция предсердий с брадиаритмией или семейной синусовой брадикардией, а также синдрома Бругада. Следует отметить, что у обследуемой нами пациентки на серии ЭКГ и ХМ ЭКГ не было зарегистрировано признаков данной патологии, однако при ХМ ЭКГ регистрировались эпизоды брадикардии с ЧСС 46 уд/мин без хронотропной некомпетентности и синусовой тахикардии с ЧСС 152 уд/мин; в таких случаях необходимо следить за дальнейшим развитием нарушений ритма у пациентки и регулярно выполнять ХМ ЭКГ. Обе нуклеотидные замены с.2275G>A (rs62641689) и с.3577G>C (rs200507617) произошли в 8 экзоне, но, основываясь на их паттерне совместной встречаемости в gnomAD, эти варианты принадлежат разным гаплотипам и находятся в транс-положении, т. е. каждая из двух аллелей гена HCN4 имеет очень редко встречающуюся в популяционных выборках нуклеотидную замену. Совместное наследование вариантов p.Val759Ile и p.Glu1193Gln в гене HCN4 на данный момент обнаружено впервые.

Мутации в гене ANK2 являются причиной дисфункции анкирина и приводят к аномальному функционированию ионных каналов и мембранных белков-транспортеров, сопровождающемуся различными нарушениями ритма, включая синдром слабости синусового узла (СССУ), фибрилляцию предсердий, жизнеугрожающие желудочковые тахикардии с высоким риском ВСС [11], которые объединены в «синдром анкирина-В». Замена аминокислоты p.Arg246His в гене ANK2 также могла вносить свой вклад в реализацию наблюдаемого фенотипа пациентки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае нарушения сердечного ритма, рецидивирующие пресинкопальные состояния, суправентрикулярная тахикардия и преходящий LQT, возникшие на фоне COVID-19 у пациентки, могли проявиться благодаря генетической предрасположенности к удлинению QT в виде сочетания нескольких редких аллельных вариантов в ассоциированных с каналопатиями генах. Комбинация нескольких генетических вариантов может играть существенную роль как в вариативности экспрессии фенотипа заболевания, так и в разнообразии ответов на различные провоцирующие факторы, обусловленные инфекцией COVID-19.

Приведенный клинический случай показывает, что генотипирование пациентов как с классическим вариантом LQTS, так и при его преходящей форме может быть полезным не только для уточнения диагноза, но и для оптимизации лечения и проведения своевременных профилактических мероприятий риска развития жизнеугрожающих аритмий. Это связано с генетической гетерогенностью пациентов с данной патологией, обусловленной мутациями по крайней мере в 17 различных генах, ассоциированных с LQTS, что влияет на их дифференциальный ответ на ЛВ. Кроме того, большинство препаратов, вызывающих «torsades de pointes» (TdP), снижают I_{Kr} , но некоторые делают это за счет увеличения позднего натриевого тока (I_{NaL}).

Пациентов с LQTS и с подозрением на это заболевание, инфицированных COVID-19, следует контролировать настолько тщательно, насколько это возможно. Все лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, должны быть отменены, если QTc ≥ 500 или если QTc увеличивается на >60 мс от исходного уровня. Следует поддерживать уровень калия в сыворотке крови на уровне $>4,5$ мэкв/л.

Совсем недавно Credible Meds запустил новую важную программу, содержащую проаритмические лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, при лечении пациентов с COVID-19. Получив доступ к MedsafetyScan (<https://medsafetyscan.org>), необходимо внести клинические факторы риска каждого пациента и назначенные ему лекарственные средства. Далее программа сообщает, есть ли какие-либо из них в списках препаратов, удлиняющих QT, а также рассчитывает показатель длины QT пациентам для определения риска удлинения QT и возникновения «torsades de pointes» (TdP).

Первоочередной задачей на сегодня является повышение осведомленности врачей и их клинической настороженности о потенциальных рисках инфекции COVID-19 для пациентов с каналопатиями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu C.I., Postema P.G., Arbelo E. et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020;S1547–S271(20):30285. Doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.
2. Limongelli G., Crotti L. COVID-19 pandemia and inherited cardiomyopathies and channelopathies: a short term and long-term perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:157. Doi: 10.1186/s13023-020-01444-2.
3. Lia Crotti, Katja E. Odening, Michael C. Sanguinetti. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels. *Cardiovascular Research*, 2020;116(9):1542–1556. Doi: 10.1093/cvr/cvaa068.
4. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azitromycin and the risk of Cardiovascular Death. *New England journal of Medicine*. 2012;366(20):1881–1890. Doi: 10.1056/NEJMoa1003833.
6. Huang B.-H., Wu C.-H., Hsia C.-P. et al. Azitromycin-Induced Torsade De Pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30(12):1579–1582. Doi: 10.1111/j.15408159.2007.00912.x.
7. Schwartz P.J., Woosley R.L., Crotti L. When prescribing drugs, do medical doctors and healthcare professionals realize that their patient has the long QT syndrome? *Eur Heart J*. 2019;40(37):3118–20. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz355.
8. Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213–21. Doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
9. Nishio Y., Makiyama T., Itoh H. et al. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(9):812–9. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.005.
10. Möller M., Silbernagel N., Wrobel E. et al. In Vitro Analyses of Novel HCN4 Gene Mutations. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(3):1197–1207. Doi: 10.1159/000493301.
11. Hashemi S.M., Hund T.J., Mohler P.J. Cardiac ankyrins in health and disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47(2):203–209. Doi:10.1016/j.yjmcc.2009.04.010.