

С.Х. Исрафилова¹, Т.К. Кручина², Г.А. Новик²¹ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аритмии у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: распространенность и причины появления

Контактная информация:

Исрафилова Сабина Хилал кызы, аспирант кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФГБОУ ВО СПбГПМУ, заведующая отделением функциональной диагностики детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова

Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, 134, тел.: +7 (812) 400-04-10, e-mail: sab201794@mail.ru

Статья поступила: 09.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

В статье представлен обзор литературы по проблеме аритмий у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Проведен поиск по базам данных PubMed, КиберЛенинка, РИНЦ и др. ОРВИ являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей и взрослых; могут протекать тяжело, с различными осложнениями. Нередко у детей с ОРВИ выявляются аритмии, большинство из которых носит транзиторный характер. Более редко, особенно при тяжелом течении заболевания, возникают опасные для жизни нарушения ритма и проводимости сердца (НПС). Благодаря данным, полученным при анализе закономерностей клинического течения и последствий COVID-19, знания и интерес к патофизиологии вирусных инфекций значительно возросли, в том числе и в отношении факторов риска НПС при ОРВИ. В представленном обзоре суммируется и анализируется информация о распространенности НПС и причинах аритмогенеза при ОРВИ.

Ключевые слова: аритмии, острые респираторные вирусные инфекции, нарушения ритма и проводимости сердца, дети

Для цитирования: Исрафилова С.Х., Кручина Т.К., Новик Г.А. Аритмии у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: распространенность и причины появления. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):220–228. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2782>

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей и взрослых. Сезонный комплекс возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов, наиболее часто выявляются вирусы гриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), метапневмовирус человека, вирусы парагриппа, аденовирусы и коронавирусы [1]. В Российской Феде-

рации ежегодно ОРВИ диагностируют у 1/5 населения: 19 818,6 заболевших на каждые 100 тыс. человек в 2012 г., 21 056,12 — в 2018 г. [2]. Но истинная заболеваемость еще выше, так как имеются бессимптомные случаи и не все инфицированные обращаются за медицинской помощью. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 «простуд» в течение года, ребенок болеет в 3 раза чаще [3].

ОРВИ могут протекать тяжело, с различными осложнениями и приводить к летальному исходу [1]. Грипп

Sabina Kh. Israfilova¹, Tatiana K. Kruchina², Gennadiy A. Novik²¹ Children's City Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Arrhythmias in Children with Acute Respiratory Viral Infections: Prevalence and Causes

The article presents literature review about arrhythmias in children with acute respiratory viral infections (ARVI). The search was carried out in such databases as PubMed, CyberLeninka, RSCI, etc. ARVI is the most common infectious disease in children and adults, and it can have severe course and various complications. Arrhythmias can be frequently revealed in children with ARVI, and most of them are transient. Life-threatening cardiac rhythm and conduction disorders (CRCD) may occur more rarely, especially in severe cases. Knowledge and interest in the pathophysiology of viral infections have increased significantly, including CRCD risk factors in ARVI, thanks to the data obtained during the analysis of COVID-19 clinical course and outcome. This review summarizes and analyzes data on CRCD prevalence and arrhythmogenesis causes in ARVI.

Keywords: arrhythmias, acute respiratory viral infection, cardiac rhythm and conduction disorders, children

For citation: Israfilova Sabina Kh., Kruchina Tatiana K., Novik Gennadiy A. Arrhythmias in Children with Acute Respiratory Viral Infections: Prevalence and Causes. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):220–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2782>

ежегодно уносит от 250 тыс. до 500 тыс. человеческих жизней во всем мире, а во время пандемий, которые случаются каждые 10–30 лет, еще больше: русский грипп в 1889 г. стал смертельным для 1 млн человек, испанский грипп 1918 г. убил более 50 млн, азиатский грипп 1957 г. — 2 млн, гонконгский грипп 1968 г. — 1 млн, свиной грипп 2009 г. — 500 тыс., кроме того, пандемия SARS-CoV-2 унесла жизни более 7 млн человек [4].

Среди осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей наиболее опасными являются миокардит, перикардит, коронарит и сердечная недостаточность. Нередко выявляются нарушения ритма и проводимости сердца (НРС), которые в большинстве случаев являются транзиторными, но у некоторых детей сохраняются на длительный срок. Наиболее распространенными электрокардиографическими (ЭКГ) отклонениями считаются синусовая тахикардия и неспецифические изменения ST-T, нередко регистрируются синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, замещающий и ускоренный эктопические ритмы, атриовентрикулярная (АВ) диссоциация, транзиторная АВ-блокада I степени, экстрасистолия, но, помимо перечисленных НРС, могут возникать и опасные для жизни аритмии [5–8]. У детей с COVID-19 аритмии встречаются чаще, чем в общей детской популяции [8]. Благодаря данным, полученным при анализе закономерностей клинического течения и последствий COVID-19, знания и интерес к патофизиологии вирусных инфекций значительно возросли, в том числе и в отношении аритмогенеза при ОРВИ.

НРС диагностируются у 6–17% взрослых пациентов с COVID-19, и этот показатель возрастает до 44% при тяжелом течении заболевания [9]. Н. Guo и соавт. также описали высокую частоту злокачественных аритмий (59%) как основную причину смерти среди больных в тяжелом и критическом состоянии [10]. Метаанализ с включением 17 435 пациентов с COVID-19 показал, что аритмии имелись у 16,8% больных, а уровень смертности пациентов, у которых развилась аритмия, составил 20,3%, при этом структура НРС включала в себя фибрилляцию предсердий и другие предсердные тахикардии — 11,3%, нарушения проводимости — 10,8%, экстрасистолию — 8,6%, фибрилляцию желудочков / желудочковую тахикардию — 3,3%, неклассифицированные аритмии — 8,2% [11]. Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов с COVID-19 является маркером тяжести заболевания и увеличивает смертность [12].

По сравнению со взрослыми пациентами у детей с COVID-19, как правило, наблюдаются менее опасные для жизни аритмии и ЭКГ-феномены, такие как предсердная и желудочковая экстрасистолия, нарушения реполяризации желудочков, снижение вольтажа комплекса QRS, реже регистрируются нарушения проводимости [8, 13–15]. Среди 82 амбулаторных детей с COVID-19 у 17 (21%) были выявлены изменения на ЭКГ [13]. Среди 209 пациентов от 0 до 21 года, поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами (одышка, боль в груди, сердцебиение, обморок и др.), но не потребовавших госпитализации, у 84 (40%) были выявлены отклонения на ЭКГ, преобладали изменения ST-T (инверсия зубца Т, подъем ST), только в одном случае имела АВ-блокада I степени, у двух пациентов — полная блокада правой ножки пучка Гиса, у 5 — удлинение QTc [14]. В другом исследовании ЭКГ-аномалии были обнаружены уже у 81% детей с COVID-19, однако у них

заболевание протекало тяжелее — более половины пациентов нуждались в интенсивной терапии, а смертность составила 12%. Также на ЭКГ преобладали изменения реполяризации желудочков, помимо этого были зарегистрированы суправентрикулярная тахикардия в 3% случаев, желудочковая тахикардия — в 3% случаев, АВ-блокада I степени — в 3% случаев, удлинение QTc — в 9% случаев [15]. Вероятно, что у детей с COVID-19, как и у взрослых, распространенность аритмий зависит от тяжести течения заболевания. При других инфекциях также отмечалось, что тяжесть заболевания влияет на вероятность сердечно-сосудистых осложнений [16].

Статистика заболеваемости коронавирусной инфекцией велась довольно подробно, но даже при такой ситуации имеется значительный разброс в частоте возникновения НРС и их электрофизиологической характеристике. При ОРВИ, вызванных другими вирусными агентами, данные еще более противоречивы [16].

Причины НРС у пациентов с COVID-19 продолжают изучать, но многие исследователи выделяют следующие [16–18]:

- непосредственное повреждение миокарда (воспаление, ишемия, стресс);
- гипоксия;
- «цитокиновый шторм»;
- электролитные нарушения;
- изменения функции ионных каналов;
- дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС);
- эндотелиальная дисфункция;
- аритмогенные эффекты лекарственных препаратов (азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и др.).

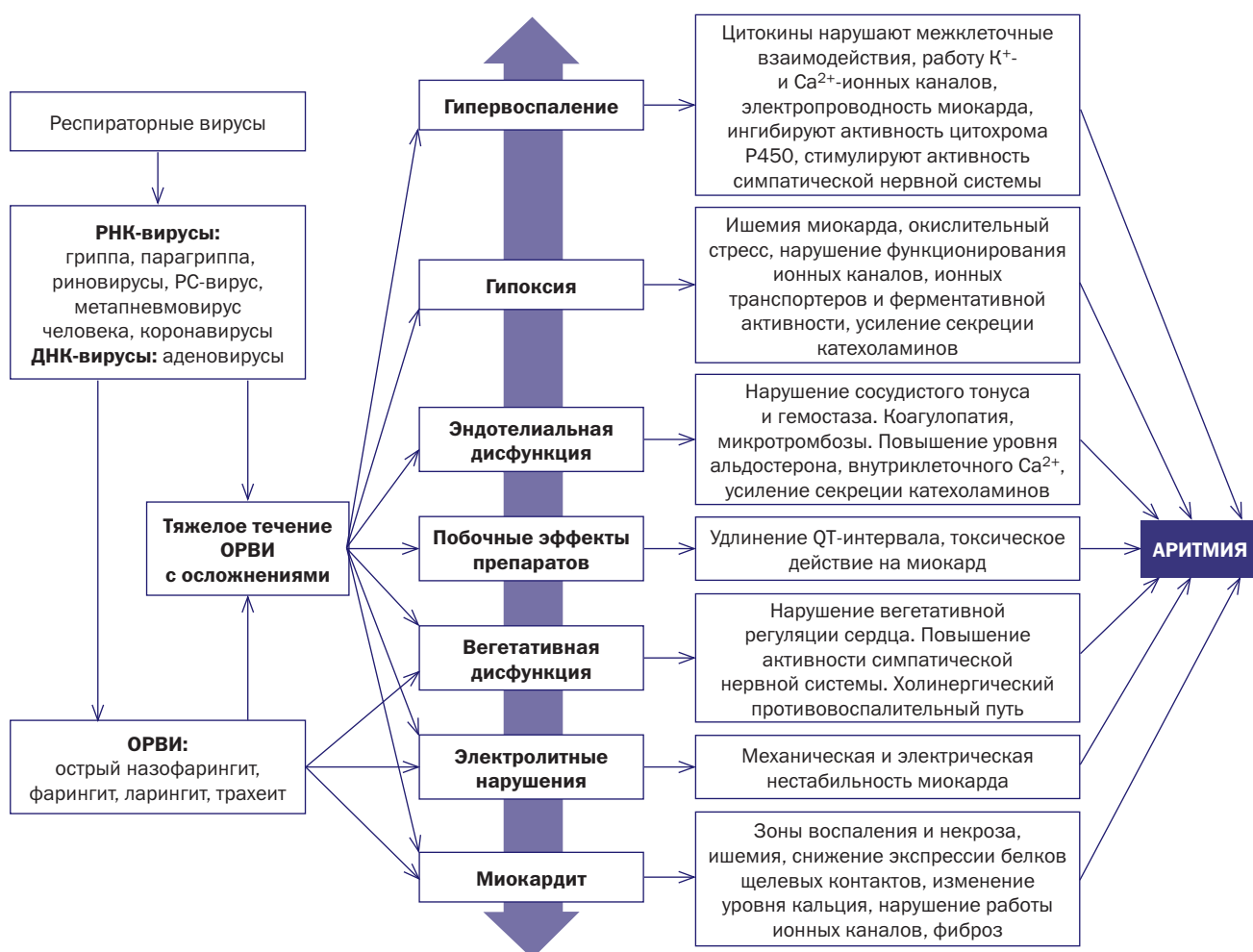
Несомненно, что все эти факторы играют роль в аритмогенезе и при других вирусных инфекциях [16]. На фоне инфекционного процесса риск аритмий резко возрастает среди пациентов с заболеваниями сердца, такими как врожденный порок сердца, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, кардиомиопатии и каналопатии, а клиническое течение уже имеющихся НРС часто ухудшается [16, 18]. Основные факторы аритмогенеза, которые обсуждаются в обзоре, представлены на рисунке.

МИОКАРДИТ

Вирусная инфекция является основной причиной острых миокардитов, которые могут протекать с различными НРС, в том числе и жизнеугрожающими. В литературе имеются отдельные примеры развития серьезных НРС, в том числе брадиаритмий с установкой постоянного электрокардиостимулятора, у детей и взрослых с миокардитом, вызванным РС-вирусом и вирусом гриппа [19–22]. Среди 22 пациентов с миокардитом, вызванным РС-вирусом, нарушения АВ-проведения наблюдались у 7 пациентов, изменения реполяризации желудочков — у 9, тахикардия — у 3, 2 пациента погибли, а 1 потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора [21]. Среди 15 пациентов с миокардитом, вызванным гриппом А (H1N1), у 4 имела фибрилляция желудочков, у 4 — полная АВ-блокада, у 2 — суправентрикулярная тахикардия, у 2 — фибрилляция предсердий. У 10 пациентов заболевание имело фульминантное течение, всем им потребовалась механическая поддержка кровообращения, двое из них погибли [22].

Диагноз миокардита при впервые выявленных НРС является обоснованным, если имеются снижение

Рисунок. Факторы аритмогенеза у пациентов с ОРВИ
Figure. Arrhythmogenesis factors in ARVI patients



сократительной способности сердца, лабораторные и инструментальные подтверждения поражения миокарда (повышение уровня тропонина I и T выше нормы, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и эндомикардиальной биопсии). Вирусы могут проникать в клетки сердца напрямую (кардиотропные и васкулотропные вирусы) или опосредованно (лимфотропные вирусы), а также индуцировать их повреждение за счет «цитокинового шторма» или клеточного иммунного ответа с помощью молекулярной мимикрии. Миокардит чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, а заболеваемость в возрасте от 0 до 4 лет меньше, чем от 15 до 18 лет [23].

В настоящее время продолжаются исследования и дискуссии по поводу миокардита, связанного с SARS-CoV-2. Очевидно, что при данной инфекции далеко не каждая острая дисфункция миокарда обусловлена миокардитом, хотя у многих пациентов с тяжелым течением заболевания повышен уровень тропонина, что обоснованно расценивают как сигнал о повреждении миокарда. Более того, повышенный уровень тропонина T является независимым предиктором смерти пациентов в течение 1 мес [24]. Существуют множество факторов, объясняющих повышение уровня тропонина у пациентов с COVID-19: воспаление, «цитокиновый шторм», гипоксия, окислительный стресс, дисбаланс снабжения и потребности миокарда в кислороде, что приводит

к ишемии миокарда, коагулопатии, микроангиопатии и изменению кровотока [25].

Миокардит при COVID-19 инициируется как прямым проникновением вирусов в клетки сердца, что подтверждают данные аутопсии, так и активацией иммунного ответа [26, 27]. По результатам мультицентрового исследования с включением более 56 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19, распространенность миокардита составила от 2,4 до 4,1 на 1 тыс. человек, у более чем трети из которых наблюдалось его fulminantное течение [26]. У четверти (25,9%) пациентов с миокардитом имелась элевация сегмента ST, у 24% — другие изменения реполяризации желудочков, у 12,9% — фибрилляция предсердий, у 2 пациентов произошла остановка сердца: у одного из-за фибрилляции желудочков до госпитализации с успешной реанимацией, у другого — из-за полной АВ-блокады; смертность составила 5,5%, у всех из умерших имелась пневмония [26]. Важно, что в данном исследовании у большинства пациентов миокардит был подтвержден результатами МРТ и/или эндомикардиальной биопсией. Таким образом, миокардит оказался довольно редким осложнением COVID-19, а жизнеугрожающие НРС на его фоне возникали лишь в единичных случаях. В большинстве случаев миокардит не подтверждается по данным МРТ и аутопсии даже при развитии мультисистемного воспалительного синдрома у детей, для которого характерна выраженная дисфункция миокарда

с гемодинамическими нарушениями [28]. По результатам аутопсии миокардит, вызванный SARS-CoV-2, подтверждался намного чаще, чем при клинической оценке, — от 2 до 7% случаев [27].

Миокардит является одним из редких осложнений после вакцинации против SARS-CoV-2, особенно при использовании вакцин мРНК-типа. Предполагается, что механизм повреждения миокарда обусловлен молекулярной мимикрией между белком-шипом SARS-CoV-2 и аутоантигенами, что вызывает нарушение регуляции экспрессии цитокинов и иммунный ответ на мРНК и приводит к активации и нарушению регуляции иммунного ответа [29]. При вакцинации почти 300 млн человек мРНК-вакциной против SARS-CoV-2, введенной до июня 2021 г., в VAERS (Система отчетности о нежелательных явлениях после вакцинации) было подано 1226 сообщений о возможных миокардитах/перикардитах, преимущественно у мужчин в возрасте до 24 лет, из которых 67% случаев были зарегистрированы после второй дозы. Чаще всего симптомы появлялись в течение 7 дней после вакцинирования. У большинства пациентов эксперты подтвердили диагноз, а расчетная частота миокардита составила 40,6 случая на 1 млн вторых доз мРНК вакцины против SARS-CoV-2, введенной мужчинам в возрасте 12–29 лет, и 2,4 — на 1 млн вторых доз, введенных мужчинам в возрасте ≥ 30 лет, самые высокие показатели были среди мальчиков в возрасте 12–17 лет (62,8 на 1 млн) [29].

Существуют несколько предполагаемых механизмов возникновения аритмий при вирусном миокардите, включая появление зон воспаления и некроза, электрический дисбаланс в миоцитах, вызванный лизисом мембран, ишемию, связанную с гипоксией и эндотелиальной дисфункцией, снижение экспрессии белков щелевых контактов, изменение уровня кальция и нарушение работы ионных каналов, а также поствоспалительные реакции и фиброз [17, 18].

Миокардит является серьезным, опасным, но достаточно редким осложнением вирусных инфекций, поэтому НРС у детей с ОРВИ обычно не связаны с ним. Имеются множество других факторов, оказывающих временное воздействие на миокард. Отмечено, что при вирусе гриппа у 70% детей в острый период заболевания развивается токсико-инфекционная дисфункция миокарда с быстрой положительной клинико-инструментальной динамикой, отсутствием формирования антикардиальных антител к клеткам проводящей системы сердца и кардиомиоцитам, но выработкой антител к эндотелию, вероятно, как следствие эндотелиотропности вируса [30]. Несмотря на факт отсутствия миокардита, у пациентов с вирусной инфекцией описаны жизнеугрожающие аритмии [4, 5, 7].

ВОСПАЛЕНИЕ. ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПУТЬ

ОРВИ, вызванные различными вирусами, имеют сходные пути передачи инфекции, основные стадии развития заболевания и клинические проявления. Иммунная система человека распознает и уничтожает вирус и инфицированные им клетки. Основными стадиями патогенеза ОРВИ являются адгезия и внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей и его репродукция; формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций; развитие воспалительного процесса; обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета [1, 2].

Клетки врожденного иммунитета, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, проявляют фагоцитарную активность и могут поглощать вирус и инфицированные вирусом клетки, а также секретировать провоспалительные цитокины и хемокины, которые защищают новые клетки от инфекции. Неконтролируемый гиперергический иммунный ответ в результате генерализованного воспаления приводит как к продукции и пролиферации иммунокомпетентных клеток, так и к повреждению кардиомиоцитов [31].

Из цитокинов ключевую роль в аритмогенезе играет интерлейкин 6 (IL-6). За счет повреждения клеточных мембран и воспалительного отека он вызывает смещение десмосомального белка плакоглобина, который отвечает за межклеточное взаимодействие, что приводит к нарушению электропроводности миокарда. Кроме того, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-6 изменяют экспрессию и функцию сердечных ионных каналов, особенно K⁺-каналов замедленного быстрого выпрямления (hERG) и Ca²⁺-каналов, что приводит к удлинению потенциала действия желудочков и интервала QT. IL-6 дополнительно ингибирует активность цитохрома P450, что может увеличивать биодоступность многих препаратов и также приводить к удлинению интервала QT [31]. Все эти эффекты повышают риск возникновения аритмий, в том числе желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (Torsade de Points), как у пациентов, ранее не имевших НРС, так и у пациентов с аритмическим анамнезом. Подобные наблюдения описаны у взрослых. Так, в большом ретроспективном исследовании с включением 163 831 пациента с имплантируемыми сердечными дефибрилляторами или сердечной ресинхронизирующей терапией отмечена значительная связь между активностью гриппа и частотой желудочковых аритмий, требующих электростимуляции для купирования или шоковой терапии [32]. Популяционные исследования показывают, что структура смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и острых сердечно-сосудистых событий отражает сезонность некоторых ОРВИ, а риск инфаркта миокарда и инсульта увеличивается в 2–6 раз после острых респираторных инфекций [33].

Цитокины стимулируют активацию симпатической системы сердца через центральные (опосредованные гипоталамусом) и периферические (опосредованные левыми звездчатыми ганглиями) пути, что играет важную роль в аритмогенезе [31]. Пароксизмальные АВ-реципрокные тахикардии у детей раннего возраста часто манифестируют на фоне ОРВИ, так как лихорадка и повышенный симпатический тонус приводят к выраженной синусовой тахикардии, которая и становится триггером для возникновения аритмии. У детей старшего возраста и взрослых пароксизмальная АВ-реципрокная тахикардия обычно индуцируется экстрасистолией, которая также нередко усиливается на фоне ОРВИ. У детей, получающих эффективную антиаритмическую терапию, возможны рецидивы тахикардии на фоне ОРВИ. Обычно в такой ситуации контроль над аритмией можно вернуть после снижения температуры тела и коррекции электролитных и метаболических нарушений [34].

Воспалительные процессы регулируются посредством двунаправленной связи между нервной и иммунной системами [35]. Парасимпатическая ветвь ВНС играет особенно важную роль в модуляции воспаления за счет направленной выработки ацетилхолина, который свя-

зывается с никотиновыми рецепторами $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR), экспрессируемыми макрофагами, что приводит к снижению рекрутирования воспалительных факторов [35, 36]. Это ингибирование воспалительных процессов было названо холинергическим противовоспалительным путем, существование которого подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными [36, 37]. Посредством быстрой афферентной и эфферентной передачи сигналов блуждающего нерва парасимпатическая нервная система участвует как в мониторинге текущего уровня воспаления, так и в снижении выработки воспалительных цитокинов. Более высокая активность парасимпатической нервной системы в состоянии покоя связана с более низким уровнем цитокинов [37].

Обнаружена устойчивая связь как высокочастотных, так и низкочастотных параметров variability сердечного ритма с циркулирующими маркерами воспаления [37]. Ее высокочастотные параметры, отражающие парасимпатическое влияние на сердце, отрицательно связаны с IL-6, С-реактивным белком (СРБ), фибриногеном и количеством лейкоцитов, но не с IL-1 или TNF- α [37]. Симпатическая нервная система также участвует в регуляции воспалительных процессов, в частности, обнаружена значительная положительная корреляция уровня норадреналина в моче с IL-6, СРБ и фибриногеном [35].

Поскольку борьба с коронавирусной инфекцией сохраняет актуальность, имеется интерес к стимуляции блуждающего нерва как к потенциальному методу лечения, поскольку она может уменьшить «цитокиновый шторм» у пациентов с ургентным течением заболевания, но для этого необходимо провести дополнительные клинические исследования [38].

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Инфекционно-токсические воздействия на организм ребенка приводят к развитию и прогрессированию нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Ритм сердца во многом определяется балансом симпатического и парасимпатического отделов ВНС, которые взаимодействуют на каждом уровне иерархии, включая внутренние сердечные нервы и ганглии, звездчатые ганглии, спинной мозг, ствол мозга и высшие центры головного мозга, регулируя вегетативный контроль. За счет преобладания симпатической нервной системы происходит учащение сердечного ритма, а парасимпатическая система имеет обратное влияние. Патология ВНС обуславливает НРС и изменения артериального давления [39–41].

ОРВИ у детей приводят к истощению адаптационных возможностей с развитием астеновегетативного синдрома в виде астении и функциональных соматовегетативных расстройств, часто сопровождающихся нарушением сна, снижением аппетита, потливостью [42]. Эти нарушения считают адаптационно-компенсаторными, но при длительном воздействии стресс-факторов и вследствие неспособности детского организма справиться с ними организм переходит в состояние дезадаптации [39]. У детей с различными острыми респираторными инфекциями находят отклонения в показателях спектрального анализа variability сердечного ритма с определенными различиями в зависимости от этиологии заболевания, но наибольшие изменения имеются у детей с сочетанными вирусно-бактериальными инфекциями [39]. Интересно, что авторы процитированного исследования

у всех детей нашли НРС, но, к сожалению, не привели их детальную характеристику [39].

Зафиксирована связь инфекционных возбудителей, таких как SARS-CoV-2, РС-вирус, вирус гриппа, семейство герпесвирусов, а также вирус Коксаки, у детей с аритмиями и ассоциированным поражением нервной системы [16, 43, 44]. При гриппе нарушения ВНС связаны с нейротропностью возбудителя и тяжестью синдрома общей интоксикации. Токсические субстанции, образующиеся при репродукции вируса гриппа, воздействуют на рецепторы мозговых оболочек и на промежуточный мозг, где сконцентрированы регуляторные механизмы вегетативной иннервации. У больных с высокопатогенным гриппом А (H1N1) в начале заболевания преобладают симпатические влияния, а при нарастании тяжести состояния наступает вегетативная дисрегуляция, в первую очередь, со стороны вегетативного обеспечения сердечной деятельности, что проявляется одновременным снижением симпатического и парасимпатического влияний на сердечный ритм и указывает на истощение механизмов вегетативной регуляции [43].

Нейротоксичность коронавируса приводит к клиническим проявлениям на фоне острой инфекции и к постковидному синдрому. Имеются сообщения о менингите и энцефалите на фоне COVID-19, что может говорить о прямом повреждении вирусом нервной ткани [44]. У пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии в результате постинфекционного осложнения коронавирусной инфекции обнаружены аутоиммунная вегетативная ганглиопатия, синусовая тахикардия, вазопрессорный обморок, кашель, вазовагальный обморок, обострение ранее диагностированной ортостатической гипотензии, сенсорной и автономной нейропатии и нейропатии мелких волокон [45]. Указанный синдром может быть обусловлен иммуопосредованными реакциями, когда вирусная инфекция является триггером вегетативной дисфункции, а также прямым воздействием на нервные клетки, что вызывает нарушение в регуляции ВНС [45].

ВНС играет важнейшую роль в аритмогенезе, причем может оказывать как аритмогенное, так и антиаритмическое воздействие. Электрофизиологические процессы в клетках предсердий (продолжительность потенциала действия, рефрактерность, скорость проведения) по-разному модулируются симпатическими и парасимпатическими влияниями. Стимуляция блуждающего нерва вызывает задержку проведения импульса, что способствует возникновению аритмий по механизму macro-entry, а симпатическая стимуляция приводит к возникновению аритмий по механизму аномального автоматизма и триггерной активности [40].

Желудочковые аритмии обычно связаны с симпатической активацией, особенно при ишемии миокарда, а также при некоторых наследственных каналопатиях, например при синдроме удлинённого интервала QT и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, но при синдроме Бругада, наоборот, аритмогенную роль играет парасимпатическая нервная система. Следовательно, как гиперактивность симпатической нервной системы, так и снижение и/или усиление вагусного контроля могут способствовать аритмогенезу [41]. Модуляция активности ВНС используется для лечения сердечных аритмий, хотя это сложная и пока недостаточно изученная область. Тем не менее, бета-

адреноблокаторы и сердечная симпатическая денервация в настоящее время наиболее эффективны в лечении синдрома удлиненного интервала QT и катехоламинергической желудочковой тахикардии [40].

Таким образом, вирусная инфекция меняет и нарушает вегетативную регуляцию сердца, что может приводить к различным НРС.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эндотелиальные клетки выстилают внутреннюю поверхность всех кровеносных и лимфатических сосудов, независимо от их диаметра, представляя собой монослой плоских клеток мезодермального происхождения. Эндотелий создает полупроницаемый барьер между кровью, лимфой и окружающими их тканями, поэтому все возможные входные ворота вирусной инфекции находятся в тесном контакте с ним. Общей чертой вирусов, поражающих эндотелиальные клетки, является их способность вызывать тяжелые полиорганные заболевания. Для вируса эти клетки становятся воротами для проникновения и распространения в органы, а также резервуаром для долговременной персистенции, репликация же вируса и последующий иммунный ответ в эндотелии увеличивают проницаемость тканей и воспаление, способствуя развитию сердечно-сосудистых и тромбозмических осложнений [17, 46].

Эндотелиальные клетки в капиллярах тоньше, чем в артериях, что позволяет им осуществлять обмен газов, питательных веществ и метаболитов. Эндотелий выполняет несколько уникальных функций, влияя на сосудистый тонус и гемостаз (тромбоз, агрегация тромбоцитов и воспаление), в частности высвобождает несколько вазоактивных факторов, которые являются либо сосудорасширяющими, например оксид азота, простагландин и гиперполяризующий фактор эндотелия, либо сосудосуживающими — тромбоксан и эндотелин 1 [17, 46]. Эндотелиальные клетки синтезируют протеогликаны (гепарансульфаты), которые придают их поверхности антикоагулянтные и антитромботические свойства, производят и депонируют фактор фон Виллебранда, участвующий в адгезии тромбоцитов, тем самым играя большую роль в процессе тромбообразования. Нарушение продукции каких-либо из перечисленных факторов приводит к эндотелиальной дисфункции, которая характерна для многих сердечно-сосудистых заболеваний и является критерием риска атеросклероза, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, нарушений ритма сердца и сердечной смерти, а также присутствует при многих воспалительных процессах, в том числе и при вирусных инфекциях [4, 47].

Эпителий бронхов и эндотелиальные клетки капилляров являются важнейшими барьерами противовирусной защиты при инфицировании респираторными вирусами, которые запускают реакцию эпителиального/эндотелиального поражения, опосредованного цитокинами/хемокинами, приводя к нарушению целостности аэрогематического барьера, способствуя повышению проницаемости сосудов, альвеолярному отеку, инфильтрации лейкоцитов (макрофагов, нейтрофилов) и, как следствие, общей гипоксии организма, которая имеет непосредственную связь с аритмиями [46, 47].

Эндотелиальными клетками экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 использует его в качестве рецептора для проникновения внутрь клетки, но основная его функция — это пре-

вращение ангиотензина II (AgII) в ангиотензин 1–7. AgII является ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, контролирующей артериальное давление и играющей важную роль в возникновении и поддержании воспаления. При этом если AgII вызывает вазоконстрикцию и обладает провоспалительной активностью, то ангиотензин 1–7 — это вазодилатор, кардиопротектор, который оказывает противовоспалительный эффект. Снижение экспрессии АПФ2 у пациентов с COVID-19 приводит к эндотелиальной дисфункции, запускает процессы микрососудистого тромбоза, коагулопатии и воспаления, приводя к сердечно-сосудистым осложнениям, включая аритмии [4, 17]. Из-за снижения экспрессии АПФ2 происходит накопление AgII, который через стимуляцию ангиотензиновых рецепторов первого типа увеличивает приток Ca^{2+} через медленные Ca^{2+} -каналы (CA_L) и саркоплазматический ретикулум, приводя к перегрузке Ca^{2+} , а также вызывает высвобождение катехоламинов, что имеет аритмогенное действие [18]. Более того, повышенная активность AgII увеличивает выработку активных форм кислорода, которые влияют на ионные каналы сарколеммы, Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума, рианодинорный рецептор 2 и коннексин 43, увеличивая частоту возникновения аритмий [48]. Наконец, AgII усиливает сердечный фиброз и повышает экспрессию воспалительных цитокинов, особенно $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6, которые способны нарушать функции ионных каналов в клетках сердца [48].

ГИПОКСИЯ

С респираторными вирусами связан самый высокий риск тяжести инфекционного заболевания и высокой смертности, в первую очередь, из-за поражения дыхательной системы, которая имеет стержневое значение в обмене и транспорте кислорода [4].

Гипоксия при ОРВИ является следствием повреждения легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома с нарушением вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, что при COVID-19 усугубляется микротромботическими осложнениями и рядом других факторов [49]. Дыхательная недостаточность сопровождается гипоксемией, но инфекционное состояние из-за лихорадки, тахикардии, нарушения эндокринной регуляции приводит к заметному увеличению потребности миокарда в кислороде, в результате из-за дисбаланса потребностей/доставки кислорода наступает ишемия миокарда. Более того, гипоксемия приводит к избытку внутриклеточного кальция с последующим апоптозом кардиомиоцитов [25]. Острая дисфункция миокарда или декомпенсация хронических заболеваний сердца еще больше усиливают гипоксию.

R. Kanagala и соавт. в своей работе показали, что имеется тесная связь между аритмией и гипоксией [50]. Изменение окислительно-восстановительных процессов в клетках нарушает функционирование многих ионных каналов, ионных транспортеров и ферментативной активности [51]. Известно, что важным фактором аритмогенного действия гипоксии является усиление секреции катехоламинов, что приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода, трансмуральной дисперсии реполяризации и созданию условий для реципрокных тахикардий [16].

Ключевой мишенью при гипоксии становится Ca^{2+} за счет нарушения работы рианодинорных рецепторов

и Ca^{2+} -АТФазы, а также медленных Ca_L , в том числе и за счет увеличения чувствительности Ca_L к бета-адренергической стимуляции, что нарушает взаимодействие сердечного возбуждения и сокращения и формирует условия для возникновения пост-деполяризаций [52]. Помимо этого, гипоксия увеличивает постоянный ток натрия, что приводит к Na-зависимой Ca-перегрузке и усугубляет аритмогенную триггерную активность [53]. Известно нежелательное влияние гипоксии на АТФ-чувствительные K^+ -каналы, вызывающее удлинение реполяризации. За счет дефосфорилирования коннексина 43 в щелевых соединениях гипоксия приводит к электрическому разобщению и тканевой анизотропии [18].

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Метаболический и электролитный дисбаланс кардиомиоцитов, возникающий вследствие генерализованного воспаления и гипоксии на фоне ОРВИ, провоцирует механическую и электрическую нестабильность миокарда [16].

Электролитные нарушения могут возникнуть при любом критическом системном заболевании и вызвать аритмию, особенно у пациентов с сердечными заболеваниями [54]. Кальций, калий и магний играют ключевую роль в возникновении и длительности потенциала действия и распространении электрического импульса по миокарду, поэтому их недостаток провоцирует аритмии, кроме того, делает НРС более устойчивыми к терапии.

В большинстве исследований, посвященных коронавирусной инфекции, отмечается, что COVID-19 всегда сопровождается электролитными нарушениями, более того, тяжелая форма заболевания связана с более низкими концентрациями натрия, калия и кальция в сыворотке крови. Гипокалиемия усугубляет острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение сердца и является мощным аритмогенным фактором из-за ключевой роли калия в электрофизиологии сердца. Гипокалиемия у пациентов с COVID-19, помимо тех процессов, которые обсуждались выше, обусловлена снижением экспрессии АПФ2, что приводит к повышению уровня AngII , из-за чего повышается экскреция калия почками [18, 55]. Кроме того, нарушение водно-электролитного баланса усугубляется при поражении почек и желудочно-кишечного тракта. SARS-CoV-2 способен оказывать прямое воздействие на почечную ткань, поскольку АПФ2 интенсивно экспрессируется на подоцитах и эпителиальных клетках канальцев, а проникновение вируса в эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта происходит за счет наличия белка-шипа, активированного клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2 [55, 56].

Гипонатриемия у пациентов с COVID-19 связана с гипервоспалением, а также с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. После введения тоцилизумаба пациентам с гипонатриемией концентрация натрия в сыворотке крови повышалась через 48 ч [57].

Некоторые лекарства могут удлинять интервал QT, что способно вызвать аритмии. Среди пациентов, принимавших одновременно гидроксихлорохин и азитромицин, у 4,1% развилась желудочковая тахикардия типа «пируэт» из-за значительного удлинения интервала QTc [58].

Гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия приводят к удлинению интервала QT, что может спровоцировать желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. У пациентов с вирусными инфекциями необходимо

контролировать ЭКГ, особенно при тяжелом течении заболевания и при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT. Пациенты с заболеваниями сердца, такими как каналопатии (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и др.), врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, с хронической сердечной недостаточностью более подвержены развитию аритмий на фоне вирусных инфекций и электролитных нарушений [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется множество сердечных и внесердечных факторов, способствующих развитию аритмий у пациентов с ОРВИ, особенно при тяжелом и осложненном течении заболевания. К ним относятся миокардит, обусловленный прямой или опосредованной вирусной атакой, острая дисфункция и ишемия миокарда, связанные с воспалением, гипоксией, симпатическими влияниями и эндотелиальной дисфункцией, а также электролитные нарушения и нежелательные эффекты лекарственных средств. Все эти факторы взаимосвязаны между собой, и каждый из них усиливает действие других. Риск аритмий возрастает при наличии заболеваний сердца и каналопатий. Необходимо учитывать этиопатогенез вирусных инфекций и факторы аритмогенеза для профилактики нарушений ритма сердца и успешного их лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Х. Исрафилова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

Т.К. Кручина — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

Г.А. Новик — редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Sabina Kh. Israfilova — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

Tatiana K. Kruchina — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation, manuscript editing.

Gennadiy A. Novik — manuscript editing.

ORCID

С.Х. Исрафилова

<https://orcid.org/0009-0003-6155-9094>

Т.К. Кручина

<https://orcid.org/0000-0002-6865-0136>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. — 44 с. [Ostrye respiratornye virusnye infektsii u vzroslykh: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2021. 44 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=lznp3awra660963760. Ссылка активна на 10.08.2024.
2. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. — Минздрав России; 2022. — 42 с. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI): Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2022. — 42 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2?ysclid=ln7x1u6a9143920809. Ссылка активна на 10.08.2024.
3. Кириченко А.А. Острые респираторные вирусные инфекции и сердце // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — № 5. — С. 22–27. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020-5.200136> [Kirichenko AA. Acute respiratory viral infections and heart. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):22–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020-5.200136>]
4. Bhattacharya S, Agarwal S, Shrimali NM, Guchhait P. Interplay between hypoxia and inflammation contributes to the progression and severity of respiratory viral diseases. *Mol Aspects Med*. 2021;81:101000. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101000>
5. Beinart R, Morganti K, Ruskin J, et al. H1N1 influenza A virus induced atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(6):711–713. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01931.x>
6. Oulego-Eroz I, de Castro-Vecino P, Ocaña-Alcober C, et al. Complete atrioventricular block associated with respiratory syncytial virus: Presentation of a case and a literature review. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(6):417–419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.06.013>
7. Rivera-Guzmán N, Del Olmo-Arroyo F, Robles-Arias CM, et al. Transient AV Block as a Hemodynamic Complication of the Influenza A Virus: A Case Report. *P R Health Sci J*. 2016;35(3):173–175.
8. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1960–1966. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.033>
9. 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
10. Guo H, Shen Y, Wu N, et al. Myocardial injury in severe and critical coronavirus disease 2019. *J Card Surg*. 2021;36:82–88. doi: <https://doi.org/10.1111/jocs.15164>
11. Liao SC, Shao SC, Cheng CW, et al. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03368-6>
12. Mountantonakis SE, Saleh M, Fishbein J, et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Heart Rhythm*. 2021;18(4):501–507. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.018>
13. Heching HJ, Goyal A, Harvey B, et al. Electrocardiographic changes in non-hospitalised children with COVID-19. *Cardiol Young*. 2022;32(12):1910–1916. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951121005138>
14. Van Hersh A, Jawad K, Feygin Y, et al. Significance of electrocardiogram abnormalities in children presenting to the emergency department with acute COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2023;71:195–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.06.041>
15. Souza Filho CAO, Lima Junior E. Predictors of in-hospital death in children with myocardial injury related to COVID-19. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(3):355–361. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.18582>
16. Lee PY, Garan H, Wan EY, et al. Cardiac arrhythmias in viral infections. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(8):1939–1953. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-023-01525-9>
17. Романов Ю.А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудисто-го эндотелия // *Кардиологический вестник*. — 2022. — Т. 17. — № 1. — С. 21–28. — doi: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121> [Romanov YuA. SARS-CoV-2, COVID-19 and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(1):21–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>]
18. Nabeh OA, Helaly MM, Menshawey R, et al. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00201-5>
19. Haddad W, Agoudemous M, Basnet S. Prolonged sinoatrial block in an infant with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1203–1205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0250-7>
20. Lucerna A, Lee J, Espinosa J. Syncope and Influenza B: A Case of an Arresting Association. *Case Rep Emerg Med*. 2018; 2018;1853473. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1853473>
21. Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, et al. Cardiac Complications Caused by Respiratory Syncytial Virus Infection: Questionnaire Survey and a Literature Review. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X211044114. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X211044114>
22. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J*. 2010;74(10):2193–2199. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.10-0452>
23. Vasudeva R, Bhatt P, Lilje C, et al. Trends in acute myocarditis related pediatric hospitalizations in the United States, 2007–2016. *Am J Cardiol*. 2021;149:95102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.03.019>
24. García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Rodríguez-Fraga O, et al. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(6):e13532. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13532>
25. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26:470–475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
26. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123–1139. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817>
27. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>
28. Arslan SY, Bal ZS, Bayraktaroglu S, et al. Cardiac Assessment in Children with MIS-C: Late Magnetic Resonance Imaging Features. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(1):44–53. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02977-y>
29. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977–982. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>
30. Кантемирова М.Г., Дегтярева Е.А., Цицилашвили М.Ю. и др. Гетерофильные антикардиальные антитела и сердечно-сосудистые изменения у детей с вирусными инфекциями // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. — 2008. — № 16. — С. 49–54. [Kantemirova MG, Degtyareva EA, Tsitsilashvili MYu, et al. Geterofil'nye antikardial'nye antitela i serdechno-sosudistye izmeneniya u detei s virusnymi infektsiyami. *International Journal of Interventional Cardioangiologiy*. 2008;(16):49–54. (In Russ).]
31. Lazzzerini PE, Boutdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation*. 2020;142(1): 7–9. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>
32. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, et al. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol*. 2019;124(1): 44–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.011>

33. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701794. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
34. Кручина Т.К., Егоров Д.Ф. Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения. — СПб.: Человек; 2011. — 356 с. [Kruchina TK, Egorov DF. *Supraventrikulyarnye takhikardii u detei: klinika, diagnostika, metody lecheniya*. St. Petersburg: Chelovek; 2011. 356 p. (In Russ).]
35. Alen NV, Parenteau AM, Sloan RP, et al. Heart rate variability and circulating inflammatory markers in midlife. *Brain Behav Immun Health*. 2021;15:100273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100273>
36. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–462. doi: <https://doi.org/10.1038/35013070>
37. Williams DWP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: a meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019;80:219–226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.03.009>
38. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway with vagus nerve stimulation in patients with Covid-19? *Bioelectron Med*. 2020;6(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00051-7>
39. Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А., Яцышина С.Б. Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптационно-компенсаторных реакций при ОРИ у детей и терапевтические подходы к ее коррекции // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 4. — С. 28–34. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-28-34> [Hlypovka YN, Ploskireva AA, Yatsyshina SB. Neurovegetative dysfunction in the period of adaptation-compensatory reactions tension during acute respiratory infections in children and its therapeutic correction. *Pediatrics*. 2017;96(4):28–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-28-34>]
40. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004–1021. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302549>
41. Frigy A, Csiki E, Caraşca C, et al. Autonomic influences related to frequent ventricular premature beats in patients without structural heart disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11489. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011489>
42. Михайлова Е.В. Астеновегетативный синдром у детей. после перенесенных инфекционных заболеваний // *Лечащий врач*. — 2009. — № 8. — С. 68–71. [Mikhailova EV. Astenovegetativnyi sindrom u detei. posle perenesennykh infektsionnykh zabolevaniy. *Lechaschi vrach*. 2009;(8):68–71. (In Russ).]
43. Ширшов Ю.А., Говорин А.Н. Вегетативные расстройства у больных с гриппом А(H1N1) // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — № 5. — С. 41–44. [Shirshov YuA, Govorin AN. Autonomic disorders in patients with A(H1N1) virus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(5):41–44. (In Russ).]
44. Ahmed JO, Ahmad SA, Hassan MN, et al. Post COVID-19 neurological complications: a meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;76:103440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103440>
45. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2020;11(11):4302–4304. doi: <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.111102>
46. Panfoli I. Potential role of endothelial cell surface ectopic redox complexes in COVID-19 disease pathogenesis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):e146–e147. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0252>
47. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213–1225. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1213>
48. Irvanian S, Dudley SC Jr. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2008;5(6 Suppl):S12–S17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.02.025>
49. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(8):1129–1134. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004386>
50. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589–2594. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21>
51. Kourie JL. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1998;275(1):1–24. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1998.275.1.C1>
52. Zima AV, Blatter LA. Redox regulation of cardiac calcium channels and transporters. *Cardiovasc Res*. 2006;71(2):310–321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.019>
53. Hammarström AK, Gage PW. Hypoxia and persistent sodium current. *Eur Biophys J*. 2002;31(5):323–330. doi: <https://doi.org/10.1007/s00249-002-0218-2>
54. Вишневский В.И., Панина Ю.Н., Вишневский М.В. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции // *Актуальные проблемы медицины*. — 2022. — Т. 45. — № 1. — С. 55–64. — doi: <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64> [Vishnevskij VI, Panina JN, Vishnevskij MV. The effect of electrolyte deficiency on cardiac arrhythmias against the background of a new coronavirus infection. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(1):55–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64>]
55. Lv W, Wu M, Ren Y, et al. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *J Urol*. 2020;204(5):918–925. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001289>
56. Hunt RH, East JE, Lanis A, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119–139. doi: <https://doi.org/10.1159/000512152>
57. Berni A, Malandrino D, Parenti G, et al. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1137–1139. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01301-w>
58. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329–336. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9>
59. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1456–1462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.024>