

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-11><https://elibrary.ru/VGXXKUZ>

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ COVID-19

К.А.Мосейчук, Е.В.Филиппов

**ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9**

У пациентов с COVID-19 наиболее распространенной формой аритмий является фибрилляция предсердий (ФП). Возникновение пароксизмов ФП часто по времени связано с острым периодом инфекции. При этом патофизиологические механизмы возникновения ФП, ассоциированной с COVID-19, остаются недостаточно изученными. В обзоре рассмотрены имеющиеся данные о влиянии таких факторов, как снижение доступности рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, взаимодействие вируса с кластером дифференцировки 147 и сialic кислотой, усиленная передача сигналов воспаления, воспалительный «цитокиновый шторм», прямое вирусное повреждение эндотелия, нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса в острой фазе тяжелого заболевания и усиление симпатической активности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; COVID-19; рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2; фиброз миокарда; ремоделирование миокарда; цитокиновый шторм

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 25.05.2022 **Исправленная версия получена:** 10.07.2022 **Принята к публикации:** 20.07.2022

Ответственный за переписку: Мосейчук Ксения Анатольевна, E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

К.А.Мосейчук - ORCID ID 0000-0002-4444-2439, Е.В.Филиппов - ORCID ID 0000-0002-7688-7176

Для цитирования: Мосейчук КА, Филиппов ЕВ. Механизмы возникновения фибрилляции предсердий при COVID-19. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): e6-e11. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-11>.

MECHANISMS OF ATRIAL FIBRILLATION IN COVID-19

K.A.Moseichuk, E.V.Filippov

Ryazan State Medical University, Russia, Ryazan, 9 Visokovoltynaya str.

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent form of cardiac arrhythmia in COVID-19 infected patients. The occurrence of AF paroxysms is often associated with the acute period of infection in time. At the same time, the pathophysiological mechanisms of the occurrence of AF associated with COVID-19 remain insufficiently studied. The review considers the available literature data on the influence of factors such as reduced availability of angiotensin-converting enzyme 2 receptors, interaction of the virus with the cluster of differentiation 147 and sialic acid, increased inflammatory signaling, "cytokine storm", direct viral damage to the endothelium, electrolyte and acid-alkaline balance in the acute phase of severe illness and increased sympathetic activity.

Key words: atrial fibrillation; COVID-19; angiotensin-converting enzyme 2 receptor; myocardial fibrosis; myocardial remodeling; cytokine storm

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 25.05.2022 **Revision received:** 10.07.2022 **Accepted:** 20.07.2022

Corresponding author: Moseichuk Kseniia, E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

К.А.Мосейчук - ORCID ID 0000-0002-4444-2439, Е.В.Филиппов - ORCID ID 0000-0002-7688-7176

For citation: Moseichuk KA, Filippov EV. Mechanisms of atrial fibrillation in COVID-19. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): e6-e11. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-11>.

После вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной штаммом коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), появилось большое количество данных об эпидемиологической связи между сердечно-сосудистыми

заболеваниями и COVID-19. У пациентов с COVID-19 одним из частых осложнений являются аритмии, наиболее распространенной формой из которых является фибрилляция предсердий (ФП). Несмотря на то, что электрическая нестабильность, кальциевый обмен и

структурное ремоделирование играют ключевую роль в патофизиологии ФП, ее точные причины и механизмы у большинства пациентов с COVID-19 остаются невыясненными [1]. Цель этой публикации - рассмотреть возможные патологические и иммунологические механизмы возникновения ФП при COVID-19.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ COVID-19, АССОЦИИРОВАННОЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Инфекция COVID-19 представляет собой острое заболевание с инкубационным периодом в среднем от пяти до шести дней, в некоторых случаях до 14 дней [2]. Этого относительно короткого периода времени недостаточно для развития фиброза, который бы послужил субстратом для развития ФП [3]. Однако возникновение пароксизма ФП часто по времени связано именно с острым периодом инфекции. В исследовании, включившем 414 пациентов с COVID-19, впервые выявленная ФП была зарегистрирована у 12,1% госпитализированных пациентов [4]. У пациентов, потребовавших госпитализации в отделения интенсивной терапии, частота встречаемости впервые зарегистрированной ФП достигала 27,5% [5].

Ряд работ продемонстрировал, что пациенты с COVID-19, у которых развилась ФП, были старше, и у большинства из них был по крайней мере один ранее существовавший фактор риска, включая артериальную гипертензию [6, 7]. Пожилой возраст и наличие сердечной недостаточности также ассоциировались с большей вероятностью возникновения ФП во время острого периода COVID-19 [8, 9]. Стоит отметить, что наличие ФП в остром периоде оказывало заметное влияние на прогноз. Появление ФП рассматривается как независимый предиктор эмболических событий у пациентов с COVID-19 [10]. Кроме того, возникновение ФП ассоциировалось с более высоким риском развития желудочковых аритмий [4].

Таким образом, пациенты с COVID-19 с впервые зарегистрированной ФП могут иметь ранее существовавший субстрат для ФП, а острая инфекция COVID-19 может служить триггером для инициации ФП, что согласуется с временной связью между впервые возникшей ФП и COVID-19 [11].

Патофизиология ФП, связанной с COVID-19, изучена недостаточно, предполагаемые механизмы включают снижение доступности рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), взаимодействие кластера дифференцировки 147 (CD147) и белков с сialовой кислотой, усиленную передачу сигналов воспаления, воспалительный «цитокиновый шторм», прямое вирусное повреждение эндотелия, нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса в острой фазе тяжелого заболевания и дисбаланс вегетативной нервной системы [12] (рис. 1).

АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ

АПФ2 - трансмембранный рецептор, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный

сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост. N-концевой пептидазный домен является местом связи АПФ2 с SARS-CoV [13]. Хотя было показано, что другие рецепторы на поверхности клеток человека, такие как сialовая кислота [14] и индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (CD147) [15], также опосредуют проникновение SARS-CoV-2 в клетку, АПФ2, вероятно, является основным входным путем. SARS-CoV-2 через свой поверхностный шиповидный гликопротеин взаимодействует с АПФ2 и проникает в клетки-хозяева, такие как пневмоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, перициты и кардиомиоциты. Перициты окружают эндотелий в микроциркуляторном русле и участвуют в поддержании целостности микрососудов, обеспечивая структурную стабилизацию сосудистой сети и предотвращение сосудистой проницаемости [16]. Если микрососудистое кровообращение повреждено, это может привести к дальнейшему воспалению, сердечному фиброзу и тромбозу [17].

Инфекция SARS-CoV2 может нарушать взаимодействие перицитов и эндотелия и вызывать увеличение сосудистой проницаемости. Если это происходит, перициты или эндотелиальные клетки начинают высвобождать ряд факторов роста, которые пытаются восстановить целостность микрососудов. Было показано, что перициты высвобождают такие медиаторы, как фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, фактор роста кератиноцитов, трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1), фактор роста тромбоцитов, тромбопоэтин, ангиопоэтин 1, ангиопоэтин 2 (Анг2), фактор роста гепатоцитов, фактор стволовых клеток, фактор-1 альфа и др. [18]. Некоторые из этих факторов связаны с ФП, например, Анг2 [19], ТФР- β 1 [20], микроРНК-132 [21] и фактор роста гепатоцитов [22]. Эти факторы также способствуют локальному воспалению ткани, нарушая клеточную электрофизиологию предсердий либо напрямую, либо через структурные изменения всего предсердия и/или клеточного матрикса [23].

АПФ2 играет важную регулируемую роль в ренин-ангиотензиновой системе благодаря своей способности превращать мощный сосудосуживающий ангиотензин II (АнгII) в сосудорасширяющий пептид ангиотензин-1-7 (Анг1-7). После связывания с SARS-CoV-2 экспрессия АПФ2 на клеточной поверхности уменьшается за счет интернализации, что приводит к подавлению ключевого пути деградации АнгII до Анг1-7. Увеличение отношения АнгII:Анг1-7 способствует развитию гипертрофии миокарда, сужению сосудов, фиброзу тканей и окислительному стрессу, потенциально повышая восприимчивость к ФП [24].

Кроме того, снижение экспрессии АПФ2 в сосудистой сети может вызывать активацию калликреин-брадикининовой системы, тем самым повышая проницаемость сосудов, способствуя эндотелиальной дисфункции и воспалению и усугубляя существующий атеросклероз и диабет - два общих фактора риска ФП [25]. Следует отметить, что снижение экспрессии АПФ2 предрасполагает к развитию вос-

паления эпикардиальной жировой ткани, перикардиту и развитию перикардиального выпота, при этом каждый из этих факторов может способствовать возникновению ФП [26-27].

БАЗИГИН

Одним из возможных патогенетических механизмов возникновения ФП при COVID-19 является базигин (CD147) - трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к классу иммуноглобулинов и играющий функциональную роль в облегчении инвазии SARS-CoV-2 в клетки-хозяева, включая кардиомиоциты [28]. В экспериментальных исследованиях показано, что CD147 является мощным индуктором экспрессии мРНК интерлейкина-18 (ИЛ-18) в кардиомиоцитах. ИЛ-18 активирует металлопротеиназы и увеличивает деградацию компонентов внеклеточного матрикса, вызывая ремоделирование сердца [29]. В ряде исследований было продемонстрировано, что уровень циркулирующего ИЛ-18 положительно коррелирует с развитием ФП [30, 31].

СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

Спайковые белки ряда коронавирусов способны связываться с сиаловыми кислотами, присутствующими на поверхности клеток. Одним из таких белков является N-ацетилнейраминовая кислота, играющая важную роль в развитии заболеваний коронарных артерий и активизации процессов фиброза в миокарде, таким образом, N-ацетилнейраминовая кислота может способствовать возникновению ФП [32].

«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»

Дополнительным объяснением возникновения ФП при COVID-19 является активация иммунной системы. Инфекция SARS-CoV-2 проявляется развитием системного воспалительного ответа и гиперактивацией иммунных клеток, что приводит к возникновению «цитокинового шторма», вызванного повышенным уровнем цитокинов в результате дисбаланса между клетками Т-хелпер-1 и Т-хелпер-2 [33]. Избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов может привести к апоптозу или некрозу клеток миокарда, что может нарушить внутрипредсердную реполяризацию и проводимость. Некоторые цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), обладают прямым проатерогенным действием, включая стимуляцию пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, активацию эндотелиальных клеток и активацию тромбоцитов. Следует отметить, что в состоянии гипервоспалительной реакции коронарные атеросклеротические бляшки склонны к разрыву, вызывая острое повреждение миокарда и повышая восприимчивость к аритмиям [34].

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Более чем у половины госпитализированных пациентов с COVID-19 встречается гипокалиемия. Вероятно, это связано с повышенной потерей калия с мочой за счет снижения влияния АПФ2 на систему ренин-Анг II, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды, повышение артериального давления и экскреции

калия. Кроме того, у пациентов с COVID-19 часто возникают желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея и рвота, снижающие запасы калия в организме человека [35, 36]. Впоследствии гипокалиемия приводит к клеточной гиперполяризации, увеличению мембранного потенциала покоя и ускорению деполяризации в клетках сердца, что предрасполагает к ФП [37].

ГИПОКСИЯ

Острая дыхательная недостаточность в результате поражения легких у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 приводит к развитию гипоксии. Гипоксия может активировать анаэробный гликолиз, снижая внутриклеточный pH, увеличивая образование свободных радикалов кислорода и повышая уровень кальция в кардиомиоцитах. Это, в свою очередь, может способствовать ранней и поздней деполяризации, а также вызывать временные изменения продолжительности потенциала действия. Гипоксия также вызывает повышение уровня внеклеточного калия, что снижает пороговый уровень потенциала действия, ускоряя электропроводность [38]. Ограничение воздушного потока и динамическая гиперинфляция приводят к повышению давления в легочной артерии и трикуспидальной регургитации [39]. Эти пациенты с легочной гипертензией подвержены значительному риску повышения давления в правом предсердии и растяжения предсердий, что связано со значительным риском развития ФП [40].

ДИСФУНКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Тяжелые инфекции активируют симпатическую нервную систему, в свою очередь существует связь между активностью симпатической нервной системы и развитием ФП [41]. Симпатическая нервная система опосредованно увеличивает приток кальция в кардиомиоциты, что может приводить к генерации отсроченных постдеполяризаций и триггерных потенциалов действия, таким образом увеличивая вероятность индукции ФП [42]. Также было продемонстрировано, что воспалительные цитокины, особенно ИЛ-6, могут вы-

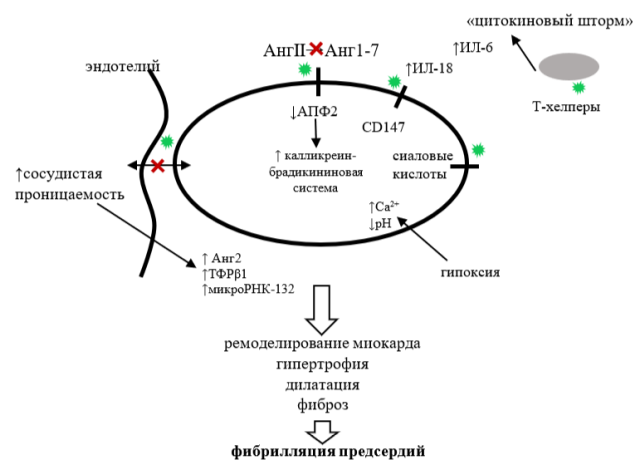


Рис. 1. Предполагаемые механизмы фибрилляции предсердий у пациентов с COVID-19, где Анг - ангиотензин, ИЛ - интерлейкин, ТФР-β1 - трансформирующий фактор β1.

зывать гиперактивацию симпатической нервной системы через центральный гипоталамус-опосредованный и периферический пути [43]. У некоторых пациентов с COVID-19 тревога также может вызывать гиперактивацию симпатической нервной системы с последующим развитием аритмий [12].

Клинические наблюдения показывают, что усиление парасимпатической активности также способствует возникновению пароксизмальной ФП. Активация парасимпатической нервной при COVID-19 связана с контролем за иммунным ответом и подавлением «цитокинового шторма», что реализуется через пути ингибирования продукции фактора некроза опухоли- α [44], интерлейкин-6, интерлейкин- 1β [45]. Электрофизиологические механизмы ФП в этом случае в основном включают удлинение потенциала действий предсердий, укорочение рефрактерного периода за счет активации тока калия. Холинергическая стимуляция также

может усиливать фокальную электрическую активность в области легочных вен [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом острая инфекция COVID-19 может повышать риск развития ФП как в остром периоде заболевания, так и в долгосрочной перспективе за счет множества патофизиологических механизмов. Потенциальные механизмы, которые могут привести к аритмогенезу у пациентов с COVID-19, включают гипоксию, снижение доступности рецепторов АПФ2, взаимодействие вирусов с базигином и сialовыми кислотами, воспалительный «цитокиновый шторм», нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса, нарушения функции вегетативной нервной системы. Дальнейшее изучение этих механизмов позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с высоким риском развития ФП при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molina CE, Abu-Taha IH, Wang Q, et al. Profibrotic, Electrical, and Calcium-Handling Remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Frontiers in physiology*. 2018;9: 1383. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01383>.
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 73. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_4_CdC-SRAJ.
3. Осадчий АМ, Семенюта ВВ, Каменев АВ, и др. Особенности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7): 4526. [Osadchy AnM, Semenyuta VV, Kamenev AV, et al. Electroanatomic substrate of atrial fibrillation in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26 (7): 4526. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4526>.
4. Russo V, Di Maio M, Mottola FF, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: A multicenter observational study. *European journal of clinical investigation*. 2020;50(12): e13387. <https://doi.org/10.1111/eci.13387>.
5. Colon C, Barrios J, Chiles J, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;6(9): 1189-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.05.015>.
6. Taha ME, Alsafi W, Taha M, et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases. *Cureus*. 2020;12(5): e8066. <https://doi.org/10.7759/cureus.8066>.
7. Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020;43(8): 891-893. <https://doi.org/10.1111/pace.13987>.
8. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Heart rhythm*. 2020;17(9): 1439-1444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.
9. Асфандиярова НС, Филиппов ЕВ, Дашкевич ОВ, и др. Преимущества и недостатки режима самоизоляции в период первой волны коронавирусной инфекции для пациентов с полиморбидной патологией. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2021;29(3): 363-368. [Asfandiyarova NS, Filippov EV, Dashkevich OV, et al. Advantages and disadvantages of lockdown (self-isolation regime) introduced during the first wave of coronaviral infection for patients with polymorbid pathology. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(3): 363-368. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79388>.
10. Sanz AP, Tahoces LS, Pérez RO, et al. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis. *Cardiology journal*. 2021;28(1): 34-40. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0145>.
11. Сережина ЕК, Обрезан АГ. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией: механизмы и терапевтические подходы. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2021;2(27): 14-20. [Serezina EK, Obrezan AG. Atrial fibrillation associated with a new coronavirus infection: mechanisms and therapeutic approaches. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2021; 2(27): 14-20 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-2-14-20>.
12. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(5): 1003-1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
13. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(34): 30113-9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505111200>.
14. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, et al. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nature structural & molecular biology*. 2019;26(6): 481-489. <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0233-y>.
15. Chen Z, Mi L, Xu J, et al. Function of HAB18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(5): 755-760. <https://doi.org/10.1086/427811>.

16. Murray IR, Baily JE, Chen WCW, et al. Skeletal and cardiac muscle pericytes: functions and therapeutic potential. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;171: 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09>.
17. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*. 2020;116(6): 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
18. Sweeney M, Foldes G. It takes two: endothelial-perivascular cell cross-talk in vascular development and disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5: 154. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00154>.
19. Bontekoe J, Lee J, Bansal V, et al. Biomarker profiling in stage 5 chronic kidney disease identifies the relationship between angiopoietin-2 and atrial fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(9_suppl): 269S-276S. <https://doi.org/10.1177/1076029618808909>.
20. Chang SH, Yeh YH, Lee JL, et al. Transforming growth factor- β -mediated CD44/STAT3 signaling contributes to the development of atrial fibrosis and fibrillation. *Basic research in cardiology*. 2017;112(5): 58. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0647-9>.
21. Qiao G, Xia D, Cheng Z, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor. *Molecular medicine reports*. 2017;16(4): 4143-4150. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7045>.
22. Li M, Yi X, Ma L, et al. Hepatocyte growth factor and basic fibroblast growth factor regulate atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(5): 1121-1126. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1274>.
23. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(5): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>.
24. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(5): H1084-H1090. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>.
25. Sahara M, Ikutomi M, Morita T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation. *Cardiovascular research*. 2014;101(2): 236-246. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt245>.
26. Patel VB, Oudit GY. Response to Comment on Patel et al. ACE2 Deficiency Worsens Epicardial Adipose Tissue Inflammation and Cardiac Dysfunction in Response to Diet-Induced Obesity. *Diabetes*. 2016;65(2): e3-4. <https://doi.org/10.2337/dbi15-0037>.
27. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *European journal of internal medicine*. 2020;78: 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.015>.
28. Seizer P, Gawaz M, May AE. Cyclophilin A and EMM-PRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular research*. 2014;102(1): 17-23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu035>.
29. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, et al. EMM-PRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF-kappaB and MKK7/JNK/AP-1 signaling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;49(4): 655-663. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.05.007>.
30. Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace*. 2020;12(12): 1713-1718. <https://doi.org/10.1093/europace/euq321>.
31. Racca V, Torri A, Grati P, et al. Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation. *Scientific reports*. 2020;10(1): 8618. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65581-1>.
32. Hu W, Xie J, Zhu T, et al. Serum N-Acetylneuraminic Acid Is Associated with Atrial Fibrillation and Left Atrial Enlargement. *Cardiology research and practice*. 2020;2020: 1358098. <https://doi.org/10.1155/2020/1358098>.
33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
34. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Texas Heart Institute Journal*. 2007;34(1): 11-18.
35. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA network open*. 2020;3(6): e2011122. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11122>.
36. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
37. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(6): 5411-5415. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.048>.
38. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5): 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
39. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2010;7(9): 1263-1270. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.020>.
40. Nowroozpoor A, Malekmohammad M, Seyyedi SR, et al. Pulmonary hypertension in Intensive Care Units: an updated review. *Tanaffos*. 2019;18(3): 180-207.
41. Linz D, Elliott AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2019;287: 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.091>.
42. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Frontiers in Physiology*. 2018;9: 1380. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00138>.

org/10.3389/fphys.2018.0138.

43. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation*. 2020;142(1): 7-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>.
44. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W. R. et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105: 11008-13. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803237105>.
45. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405: 458-62. <https://doi.org/10.1038/35013070>.
46. Yeh Y., Lemola K., Nattel S. Vagal atrial fibrillation. *Acta Cardiologica Sinica*. 2007;23(1): 1-12.