

Поражение сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

И.С. Греков, М.В. Грушина

Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19)

I.S. Grekov, M.V. Grushina

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, сердце

Резюме.

Поражение сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

И.С. Греков, М.В. Грушина

Согласно последним эпидемиологическим данным, смертность от сердечно-сосудистой патологии во всем мире продолжает занимать лидирующие позиции. Особенно важно это понимать в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда все больше клиницистов сталкивается с возрастающим числом госпитализаций из-за различных сердечно-сосудистых осложнений. Опыт предыдущих лет показывает, что именно кардиоваскулярные события становятся главной причиной гибели пациентов во время эпидемий гриппа. Кроме того известно, что коронавирусы способны поражать сердечно-сосудистую систему, вызывая целый спектр специфических клинических проявлений. Это в свою очередь создает определенные сложности в диагностике, ведении и лечении такой группы больных. В данном литературном обзоре проанализированы и обобщены последние представления об эпидемиологических особенностях SARS-CoV-2, патогенетических механизмах и влиянии новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, сердце

Abstract.

Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19)

I.S. Grekov, M.V. Grushina

According to the latest epidemiological data, mortality from cardiovascular diseases continues to occupy a leading position worldwide. This is especially important to understand in the context of the new

Греков Илья Сергеевич — студент 6 курса, Лечебного факультета № 2, Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» тел.: +380 (71) 431-51-75, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com; Orcid: 0000-0002-6140-5760

Грушина Марина Васильевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической и внутренней медицины Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» тел.: +380 (71) 385-52-33, e-mail: grushinamarina@inbox.ru; Orcid: 0000-0003-3670-337

coronavirus infection (COVID-19), when more and more clinicians are faced with an increasing number of hospitalizations due to various cardiovascular complications. The experience of previous years shows that it is cardiovascular events that become the main cause of death of patients during influenza epidemics. In addition, it is known that coronaviruses are capable of affecting the cardiovascular system, causing a whole range of specific clinical manifestations. This, in turn, creates certain difficulties in the diagnosis, management and treatment of such a group of patients. This literature review analyzes and summarizes the latest ideas about the epidemiological features of SARS-CoV-2, pathogenetic mechanisms and the effect of a new coronavirus infection on the cardiovascular system.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, heart

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Coronavirus disease 2019) впервые появилась в декабре 2019 года, когда в Ухане (провинция Хубэй, Китай) было зарегистрирована группа больных с пневмонией неизвестной этиологии [1]. В феврале 2020 года пневмония нового типа получила название Novel coronavirus pneumonia (NCP, COVID-19). Затем Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название и самой инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19, а международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю данной патологии — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) [2]. По состоянию на август 2020 года в мире диагностировано 22,5 млн. случаев инфицирования данным вирусом, а число смертельных случаев приближается к 800 тысячам [1, 3]. В условиях новой коронавирусной пандемии, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистой патологией. По имеющимся на сегодняшний день данным в такой популяции больных имеется более высокая госпитальная летальность, по сравнению с пациентами без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, до настоящего времени остаются до конца не изученными вопросы патогенеза, а как следствие своевременной и правильной терапевтической тактики в отношении такой группы больных, что делает данную проблему первостепенной в клинической кардиологической практике.

Клинические и эпидемиологические особенности COVID-19.

Коронавирусы — это зоонозные одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, которые относятся к царству Riboviria, семейству Coronaviridae [1]. Большинство представителей этого семейства встречаются среди популяций некоторых птиц, крупных млекопитающих (летучие мыши, свиньи, крупный рогатый скот), а также человека [1, 2]. Данные вирусы способны вызывать поражение органов и систем, и характеризуются различной степенью контагиозности и вирулентности для человека. Так, группа альфа-коронавирусов, которая известна медицинской науке еще почти с середины прошлого столетия, является возбудителем легких респираторных инфекций взрослых и детей,

имеющих преимущественно сезонный характер. Группа бета-коронавирусов, включает в себя вирусные организмы вызывающие наиболее тяжелые поражения у человека, и именно они чаще всего становятся причинами массовых эпидемий [4]. Так первый случай массовой инфекционной вспышки был зарегистрирован в 2003 году, когда из провинции Южного Китая вирус SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus), быстро распространился по многим странам, вызывая тяжелую инфекцию нижних дыхательных путей. SARS-CoV, ставший причиной тяжелого острого респираторного синдрома, характеризовался достаточно высокой контагиозностью и большим уровнем летальности. Вирус явился причиной более чем 8000 случаев инфицирования и 774 смертей во всем мире [5, 6]. Другое явление коронавирусной инфекции наблюдалось в 2012 году в Саудовской Аравии. Причиной этого послужил вирус MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome, Coronavirus), вызвавший, так называемый, Ближневосточный респираторный синдром. По литературным данным MERS-CoV распространился на 27 стран, вызвав, по оценкам мировых данных, более 2494 случаев инфицирования и 858 смертей. При этом важно отметить, что оба вируса имели зоонозный путь передачи к человеку [7]. Сегодня мы наблюдаем «третье пришествие» коронавирусной инфекции, в виде пандемии COVID-19, причиной которого является новый вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2). Как было сказано выше, уже диагностировано более 22,5 млн. случаев инфицирования данным вирусом, а на сегодняшний день эта цифра может превышать исходное значение более чем в 1,5 раза. Таким образом, по сравнению с другими патогенными коронавирусами SARS-CoV-2 характеризуется гораздо более высокой вирулентностью и контагиозностью к человеку [4, 7].

Большинство эпидемиологических исследований, посвященных изучению механизмов распространения возбудителя, свидетельствуют о том, что основным способом передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный механизм. Аэрозольная взвесь, выделяемая при контакте лицом к лицу во время разговора, кашля или чихания может находиться в воздухе во взвешенном состоянии до 12-15 минут. И этого периода вполне достаточно, чтобы частички, содержащие вирус могли попасть в орга-

низм другого человека. В этом отношении защита с помощью медицинских масок весьма оправдана и имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами защиты [4, 8]. Существуют также и другие альтернативные версии возможных механизмов трансмиссии. Контактный путь является еще одним возможным способом передачи инфекции. По данным авторов на пластиковых/металлических поверхностях SARS-CoV-2 способен сохраняться до 72 часов, на картоне — до 8 часов, на волосах — до 3 дней, в помещении, где находился пациент — несколько суток. Недавно также было сделано предположение, что еще одним возможным способом инфицирования может являться фекально-оральный путь передачи. Причиной этому послужило обнаружение вирусных РНК в соскобах и ректальных мазках некоторых пациентов с COVID-19. Кроме того известно, что сам вирусный организм способен реплицироваться в тонком кишечнике, но на уровне толстой кишки происходит его частичная инактивация. Однако доказательств реализации фекально-орального пути инфицирования на сегодня нет. Вирус также может обнаруживаться в слюне и моче инфицированных пациентов. Средний инкубационный период составляет в среднем 4 дня и варьируется от 2 до 7 дней [1, 7].

Клиническая картина заболевания весьма неспецифична. Анализ многих зарубежных исследований и публикаций показывает, что наиболее распространенными симптомами при госпитализации больных считается наличие лихорадки (до 90% пациентов), сухого кашля (60% — 86%), одышки (53% — 80%), слабости (38%), признаки тошноты/рвоты и/или диареи (до 40% случаев), а также миалгия (15% — 44%) [9]. Пациенты также могут иметь такие неклассические симптомы как изолированные желудочно-кишечные проявления. Обонятельные и/или вкусовые нарушения отмечались у 64-80% пациентов. Кроме того следует отметить, что anosmia или ageusia могут быть единственными симптомами заболевания. Средний возраст госпитализированных пациентов колеблется от 47 до 73 лет, причем в большинстве анализируемых когорт преобладает мужской пол — около 60% всех больных [9, 10]. Эти данные во многом согласуются с результатами ранних отчетов специалистов из Китая. Так в одном центральном крупном исследовании проведенном Guan W.J. et al. у 1099 госпитализированных пациентов с COVID-19, наиболее распространенными симптомами были лихорадка — 88,7% всех случаев и кашель — 67,8%, а также одышка — более половины всех больных [2, 11].

У пациентов при поступлении часто наблюдались характерные изменения в периферической крови — лимфоцитопения (83,2%), тромбоцитопения (36,2%) и лейкопения (33,7%). Данные инструментальной диагностики сообщают, что при проведении компьютерно-томографического исследования легких более чем в половине случаев всех госпитализаций имелись явные изменения в легких

по типу феномена «матового стекла» [2, 3, 12].

Следует отметить, что около 80% всех госпитализированных больных имеют в анамнезе сопутствующую патологию. К наиболее распространенным сопутствующим заболеваниям следует отнести артериальную гипертензию (присутствует у 48% — 57% пациентов), сахарный диабет (17% — 34%), сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и ишемическая болезнь сердца (21% — 28%), хронические заболевания легких (4% — 10%), хронические заболевания почек (3% — 13%), злокачественные новообразования (6% — 8%) и хронические заболевания печени [2, 13, 14].

Осложнения новой коронавирусной инфекции включают поражение сердечно-сосудистой системы, головного мозга, легких с развитием острой дыхательной недостаточности, печени, почек, а также системы гемостаза и септический шок. Венозные и артериальные тромбоэмболические события возникают от 10% до 25% у госпитализированных пациентов с COVID-19. В отделении интенсивной терапии венозные и артериальные тромбоэмболические события могут возникать у 31-59% пациентов с COVID-19 [13, 14, 15].

Предварительные отчеты американских клиницистов показывают, что самая высокая летальность наблюдается у лиц в возрасте 85 лет и старше (от 10% до 27%, n=4226). В очередной серии из 44 672 пациентов с подтвержденной инфекцией из Китая 81% больных имели легкое течение заболевания без госпитальной летальности, 13,8% — тяжелое течение заболевания, также без случаев летальности и 4,7% пациентов — критически тяжелое течение, при этом смертность в этой группе составила около 49% случаев (около 20% смертей произошло среди взрослых в возрасте от 20 до 64 лет) [2, 14, 16].

Доля пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией составила 4,2% подтвержденных случаев, однако доля смертности в этой популяции была 22,7%. Летальность у пациентов с артериальной гипертензией составила 6%, сахарным диабетом в среднем 7%, а при хронических респираторных заболеваниях 6,3% [14].

Поражение кардиоваскулярной системы при COVID-19

Согласно представленным в литературе данным, в настоящее время выделяют несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы: острое повреждение миокарда, нарушение ритма сердца, миокардит, возникновение и/или усугубление сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии и др [13].

Острое повреждение миокарда

Многочисленные исследования показали, что острое повреждение миокарда является одним из

важных проявлений новой коронавирусной инфекции. Такое повреждение сердечной мышцы определялось повышением уровня кардиальных тропонинов выше значения 99-го перцентиля, либо как сочетание увеличения уровня сердечных маркеров на фоне соответствующих электрокардиографических и/или эхокардиографических изменений [2, 17].

Подобное поражение сердца у больных с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией варьируется в среднем от 7% до 28% [18]. Следует также отметить, что все пациенты, с признаками миокардиального повреждения, как правило, старшей возрастной категории и зачастую имеют ряд сопутствующих заболеваний (наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и т.д.). В анализе крови таких больных наблюдаются более высокие уровни лейкоцитов, NT-proBNP, прокальцитонина, С-реактивного белка и более низкое количество лимфоцитов [2, 18]. Повреждение миокарда является важным прогностическим фактором выживаемости при COVID-19 и связано с инфекционным миокардитом и/или ишемией. В пользу этого свидетельствует ряд клинических отчетов, демонстрирующих возникновение единичных случаев миокардита, диагностированного с помощью проведения магнитно-резонансного исследования сердца. Единичные случаи аутопсии также говорят о наличии острого воспаления сердечной мышцы [19]. Тем не менее, на сегодняшний день нет точных сообщений о подтвержденном биопсией вирусном миокардите SARS-CoV-2 с вирусными включениями или вирусной ДНК, обнаруженной в клетках миокарда. Предполагается, что наличие рецепторов ACE2 на кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сосудов способствует непосредственному механизму развития воспалительной реакции в миокарде. Имеются клинические данные о возможности вируса SARS-CoV-1 провоцировать развитие васкулитов с последующим иммунологическим ответом и отеком стромы самого органа. Не исключается и возможность SARS-CoV-2 действовать по такому же принципу, поражая миокард и способствуя дальнейшему развитию его дисфункции [2, 20].

Также не следует забывать о связи острого повреждения миокарда с развитием острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда. Медицинской науке давно известна корреляция между вирусной инфекцией и повышенным риском острого коронарного синдрома. Так в крупном метаанализе Udell J.A., et al. ежегодная вакцинация против сезонного гриппа была связана с уменьшением частоты возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 36% [21]. Поэтому нельзя полностью исключать развитие инфарктов миокарда на фоне инфекции COVID-19.

Среди других патофизиологических механизмов, с помощью которых системная вирусная инфекция (например, грипп или SARS-CoV-2) может приводить к более высокому риску развития острого коронар-

ного синдрома выделяют дестабилизацию атеросклеротических бляшек [22]. Как известно, роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса трудно переоценить. Иммуный ответ на острую вирусную инфекцию и последующий «цитокиновый шторм» могут привести к локальному артериальному воспалению, которое более выражено в имеющихся бляшках внутри коронарных сосудов. При этом вирусные частицы сами способны вызывать местные воспалительные реакции в атеросклеротических бляшках, тем самым нарушая целостность последних. Кроме того, нарушение регуляции функции эндотелия сосудов из-за инфекции и воспаления может привести к выраженному спазму сосудов коронарного русла [23].

Следующим возможным механизмом развития острого миокардиального повреждения следует считать декомпенсацию некоторых адаптационных возможностей самого органа, реализующихся в дисбалансе между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва. Так пациенты с инфарктом миокарда 2-го типа в сравнении с инфарктом миокарда 1-го типа, имеют более высокие показатели смертности и худшего прогноза [2, 24, 25]. Механизм такого повреждения сердечной мышцы связан с несоответствием между спросом и доставкой кислорода. При этом атеросклеротические бляшки остаются интактными.

Кроме того, предполагается, что главный механизм повреждения миокарда, особенно у пациентов с тяжелым течением инфекции, связан непосредственно со значительной системной воспалительной реакцией — «цитокиновым штормом». У таких больных наблюдается значительное повышение уровня основных провоспалительных биомаркеров и цитокинов, включая IL-6, CRP, TNF- α , IL-2R и ферритин. Более высокие уровни этих биомаркеров связаны с более тяжелыми проявлениями COVID-19 и худшими исходами [1, 13, 15].

Сердечная недостаточность

Наряду с острым миокардиальным повреждением были описаны случаи развития дисфункции левого желудочка. Так в серии наблюдений из 191 пациента сердечная недостаточность как осложнение COVID-19 была отмечена у 23% больных [13, 25]. Кроме того, ряд американских отчетов предоставили информацию о развитии у некоторых пациентов кардиогенного шока. Данное состояние наблюдалось у пожилых больных с COVID-19 на фоне подъема сегмента ST, повышенного уровня сердечных тропонинов, снижения систолической функции левого желудочка и отсутствия обструкции коронарных сосудов [2, 25, 26].

В развитии систолической дисфункции миокарда также особое место отводится сепсису. Некоторыми исследованиями было подтверждено, что сократительная функция значительно ухудшается при септическом процессе. Данное явление обозначают

как сепсис-индуцированную кардиомиопатию [2, 25]. Такое состояние частично опосредуется воздействием воспалительных цитокинов, в особенности TNF- α , IL-6, IL-1 β , а также IL-2 и IFN γ . В экспериментах TNF- α приводил к ранней и устойчивой систолической дисфункции левого желудочка у собак, а кардиомиоциты крыс демонстрировали снижение сократительной способности при воздействии IL-6. Кроме того, считается, что оксид азота (NO) является медиатором депрессии миокарда при гипервоспалительных состояниях [2]. Также центральная роль в развитии сердечной недостаточности при сепсисе отводится митохондриальной дисфункции. Не исключено, что подобные механизмы могут лежать в основе патофизиологии кардиомиопатии Такоцубо [2]. Кроме того следует отметить, что повреждение миокарда или сердечная недостаточность способствовали 40% смертности в целом, причем 7% объяснялись исключительно недостаточностью кровообращения без дыхательной недостаточности [14].

Нарушение ритма и проводимости

Другим частым осложнением коронавирусной инфекции является возникновение различных нарушений ритма и проводимости. Согласно исследованию Wang D., et al. из 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 аритмии были отмечены у 16,7% пациентов. При этом частота возникновения подобных нарушений наблюдалась чаще у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [27]. Также имелись сведения о возникновении различных желудочковых тахикардий, включая развитие фибрилляции желудочков. Однако до настоящего момента нет четких сведений относительно распространенности фибрилляции или трепетания, как предсердий, так и желудочков у больных с COVID-19. Подобное нарушение ритма может возникнуть впервые или стать рецидивом уже имеющегося заболевания. Кроме того, чисто теоретически, у пациентов с COVID-19 может наблюдаться дисфункция синусового узла и/или формирования атриовентрикулярной блокады высокой степени, особенно в случаях поражения миокарда. Однако на сегодняшний день данных о возникновении брадиаритмий на этом фоне нет [2, 9].

Противовирусная терапия и повреждение миокарда

Параллельно с основными предполагаемыми механизмами повреждения миокарда на фоне инфекционного процесса, обсуждается возможное поражение сердца, ассоциированное с противовирусной терапией при лечении COVID-19 [2, 15]. Так некоторые препараты способны приводить к удлинению интервала QT и/или PQ, в частности прием лопинавира и ритонавира. Особенно это выражено у больных на фоне приема других препаратов, способных

продолжить интервал QT. Однако наблюдались случаи развития подобных осложнений и на фоне уже имеющихся в анамнезе электрокардиографических нарушений [10, 13]. Не следует забывать и о том, что противовирусная терапия может оказывать влияние на уже получаемую терапию по поводу различных сердечно-сосудистых заболеваний. Например, препарат ритонавир не рекомендуется назначать одновременно с тикагрелором и другими антиагрегантами из-за высокого риска кровотечения. Статины также не рекомендуют принимать в сочетании с ритонавиром или лопинавиром из-за возможного развития прямого повреждающего воздействия на кардиомиоциты [15]. Тем не менее, имеется и ряд других работ, подтверждающих обратное. Таким образом, для полного понимания роли противовирусной терапии в повреждении миокарда необходимо проведение серьезных клинических испытаний.

Заключение

Одним из основных проявлений новой коронавирусной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы, что во многом влияет на выживаемость таких больных. Данное обстоятельство делает необходимым назначение стандартных кардиологических методов исследования всем пациентам с лабораторно подтвержденной COVID-19, а определение высокочувствительных кардиальных тропонинов следует стандартизировать в группах больных с различной сопутствующей патологией. Таким образом, дальнейшей перспективой развития кардиологической науки во время пандемии станет разработка соответствующих протоколов, регламентирующих профилактические, диагностические и лечебные мероприятия пациентов с COVID-19 и различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что значительно улучшит прогноз таких пациентов.

Литература

1. Баклаушев В.П. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020; 11: 7-20.
2. Deepak A., Siddiqi H. K., Lang J.P., Nanjfal V. et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Science*. 2020; 5 (5): 518-536.
3. Zhang, Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. / Y. Zhang / *Chin J Epidemiol*. —2020. — Vol. 41. — P. 145-150.
4. Wiersinga W. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020; 324: 782-793.
5. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016; 49:129-133.
6. Mohd H.A., Al-Tanfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virology*. 2016; 13(1):87.
7. Zhong N. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February. *Lancet*. 2003; 362: 1353-1358.
8. Neeltje D. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382: 320-323.
9. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the

- novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 1: 20-43.
10. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 10-24.
11. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 1: 234-250.
12. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 1: 26-40.
13. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129-148.
14. Mohammad M., Safavi-Naeini P., Scott D. et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):831-840.
15. Баздырев Е.А. Коронавирусная инфекция — актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 6-16.
16. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 — March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(12):343-346.
17. Chen C., Yan J.T. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 6; 48: 1020-1058.
18. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 25: 44-58.
19. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020; 16: 101-110.
20. Veronese G., Ammirati E., Cipriani M., Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2018; 19(4):279-286.
21. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013; 310: 1711-1720.
22. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M., et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: ACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2071-2081.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2045-2051.
24. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 27: 115-123.
25. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8):891-975.
26. Schumann J., Henrich E.C., Strobl H., et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 29(1):99-115.
27. 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; 7: 112-131.