

## Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19)

В. В. Бугерук<sup>id</sup>\*A,B,C,D,E, О. Б. Волошина<sup>id</sup>A,C,E,F, І. В. Балашова<sup>id</sup>C,E,F

Одеський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – аналіз відомостей сучасної наукової літератури щодо етіопатогенезу, особливостей клініки, діагностики та можливостей лікування хворих із запальним ураженням міокарда на тлі COVID-19.

При COVID-19 можливий полісиндромний перебіг захворювання з запальним ураженням серця, що може тривати кілька місяців і погіршувати прогноз таких пацієнтів. Механізми запального пошкодження серця при COVID-19 включають пряме ураження вірусом SARS-CoV-2, гіперзапальний синдром вивільнення цитокінів, дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи. Усе це може нашаровуватися на переважанні правих відділів серця у хворих на багатоголишеву пневмонію, тромботичне ушкодження коронарних мікросудин та ішемію міокарда. Серцеве запалення маніфестує не тільки симптомами типового міокардиту, перикардиту, але і проявляється клінікою серцевої недостатності зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, гострим коронарним синдромом або раптовою смертю. При запальному ушкодженні кардіоміоцитів лабораторно виявляють підвищення рівня С-РР, BNP і NT-proBNP, D-димерів. Трансторакальна ЕхоКГ дає змогу оцінити дисфункцію лівого шлуночка, виявити накопичення рідини в перикарді. МРТ серця з використанням діагностичних критеріїв міокардиту (Lake-Louise Criteria) – інформативний діагностичний метод у разі гострого запалення міокарда. Візуалізаційні дослідження виконують тільки тоді, коли результати можуть вплинути на тактику ведення хворого за максимально коротким протоколом в інфекційному періоді.

**Висновки.** Експерти ESC (2020) не дають однозначних рекомендацій щодо лікування запального ушкодження міокарда, пов'язаного із SARS-CoV-2, оскільки поки що немає напрацьованих доказової медицини. Призначають адекватну терапію серцевої недостатності, аритмії, гострого коронарного синдрому, здійснюють профілактику тромботичних ускладнень. Вивчають можливості лікувального впливу на загальний запальний процес у хворих на COVID-19 системних глюкокортикостероїдів, внутрішньовенних імуноглобулінів, антитіл до рецептора прозапального IL-6, колхіцину.

### Ключові слова:

COVID-19, міокардит, патологія, клініка, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 555-565

\*E-mail: [bugeruk.vv@gmail.com](mailto:bugeruk.vv@gmail.com)

## Inflammatory damage to the myocardium in patients with novel coronavirus disease (COVID-19)

V. V. Buheluk, O. B. Voloshyna, I. V. Balashova

**The aim.** To analyze current evidence about etiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, and treatment of patients with COVID-19 associated myocarditis.

Multisystem inflammatory syndrome is possible in COVID-19 including inflammatory damage to the myocardium, which may last over several months and worsen the disease outcome. Mechanisms of inflammatory cardiac damage include direct damage by SARS-CoV-2, massive release of cytokines, dysregulation of the renin-angiotensin system. All these factors can aggravate pre-existing overload of the right heart chambers in patients with multifocal pneumonia, thrombosis of coronary arteries and myocardial ischemia. Inflammation of the myocardium manifests with typical symptoms of myocarditis and pericarditis. It can be accompanied by heart failure with rapid decompensation, arrhythmia, acute coronary syndrome or even sudden death. Laboratory findings in COVID-19 associated myocarditis include high levels of CRP, BNP, NT-proBNP, and D-dimer. Transthoracic echocardiography allows for an assessment of the left ventricular dysfunction and diagnosis of a pericardial effusion. Heart MRI according to the Lake Louise Diagnostic Criteria is the most sensitive diagnostic method in acute myocarditis. Medical imaging is indicated only in cases when results obtained can potentially influence the patient management tactics and should be performed according to the shortest protocol due to high risks of virus transmission.

**Conclusions.** ESC experts (2020) do not provide unanimous recommendations for the treatment of SARS-CoV-2 associated myocarditis, considering a lack of the evidence base. Patient management is limited to adequate treatment of heart failure, arrhythmia, acute coronary syndrome, and prevention of thrombotic complications. Ongoing studies are aiming to evaluate potential place of glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, antibodies against IL-6 receptor, colchicine in the treatment of COVID-19.

### Key words:

COVID-19, myocarditis, pathology, clinical manifestation, treatment.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 555-565

## Воспалительное поражение миокарда у больных коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19)

В. В. Бугерук, Е. Б. Волошина, И. В. Балашова

**Цель работы** – анализ данных современной научной литературы об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и возможностях лечения больных с воспалительным поражением миокарда на фоне COVID-19.

При COVID-19 возможно полисиндромное течение заболевания с воспалительным поражением сердца, которое может длиться несколько месяцев и ухудшать прогноз таких пациентов. Механизмы воспалительного повреждения сердца

### Ключевые слова:

COVID-19, миокардит, патология, клиника, лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 555-565

при COVID-19 включають пряме пошкодження вірусом SARS-CoV-2, гіпервоспалительний синдром высвобождения цитокинов, дисрегуляцію ренин-ангіотензинової системи. Все це може наслідуватися на переїзку правих відділів серця у больних багатоочагової пневмонією, тромботичне пошкодження коронарних мікрососудів і ішемію міокарда. Серцеве запалення маніфестує не тільки симптомами типичного міокардита, перикардита, но і клінікою серцевої недостаточності з швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, острым коронарним синдромом или внезапной смертю. При воспалительном пошкодженні кардіомиоцитів лабораторно відзначають підвищення рівня С-РР, ВNP і NT-проBNP, D-димерів. Трансторакальна ЕхоКГ дозволяє оцінити дисфункцію лівого желудочка, обнаружить накоплення рідини в перикарді. МРТ серця з використанням діагностических критерієв міокардита (Lake-Louise Criteria) вважають інформативним діагностическим методом при острым воспалении міокарда. Візуалізаційні дослідження проводяться тільки в тому випадку, якщо отримані результати впливають на тактику ведення больного по максимально короткому протоколу в інфекційному періоді.

**Висновки.** Експерти ESC (2020) не дають однозначних рекомендацій стосовно лікування воспалительного поражения міокарда, асоційованого з SARS-CoV-2, поки відсутні наробки доказательної медицини. Назначають адекватну терапію серцевої недостаточності, аритмії, острым коронарного синдрому, проводять профілактику тромботических ускладнень. Вивчають можливості ліцебного впливу на обший воспалительний процес у больних COVID-19 системних глюкокортикостероїдів, внутривенних іммуноглобулінів, антител к рецептору провоспалительного IL-6, колхицина.

Широке пандемічне поширення інфекції SARS-CoV-2 зумовлює необхідність оперативного інформування лікарів різних спеціальностей щодо варіантів клінічного перебігу, особливостей ураження серцево-судинної системи та ризиків запального ушкодження серця у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). Спираючись на сучасне керівництво Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 [1], рекомендації Американського товариства з інфекційних хвороб (IDSA) (<https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>) [2], низку опублікованих досліджень і клінічних випадків ведення хворих із COVID-19 асоційованим міокардитом, здійснили огляд сучасного стану розуміння етіопатогенезу, особливостей клініки, діагностики та менеджменту пацієнтів із запальним ураженням міокарда на тлі COVID-19.

Чимало пацієнтів можуть мати ураження серця в контексті COVID-19, що збільшує ризик внутрішньогоспітальної смертності [1]. Так, за даними китайських дослідників, пацієнти з активним ураженням міокарда та підвищеним рівнем тропонінів (Тн) мають дуже високий ризик із рівнем смертності до 40 % [3]. Пацієнти з вірусним ураженням міокарда на тлі основного серцево-судинного захворювання мають ще вищий ризик [3]. Педіатричне товариство інтенсивної допомоги (PICS) [4] констатує збільшення кількості зареєстрованих випадків мультисистемного запального захворювання з ушкодженням міокарда в дітей із позитивним результатом на COVID-19.

Оцінювання симптомів COVID-19, що персистерують, у 143 пацієнтів, які одужали і були виписані з італійських госпіталів, здійснювали в середньому протягом 60 днів від часу їх виникнення. З'ясували, що п'ята частина (21,7 %) хворих скаржилися на біль у грудях [5]. За результатами проспективного обсерваційного дослідження 100 пацієнтів університетського госпіталю в місті Франкфурт (ФРН) [6], запалення міокарда часто виявляли і в пацієнтів, які нещодавно вилікувались від COVID-19. Усі ці пацієнти мали активні серцеві симптоми, їх обстежували в середньому через 71 день після встановлення діагнозу COVID-19. Хворі не мали респіраторних проблем і мали негативні результати тесту із застосуванням полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) наприкінці періоду ізоляції. За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серцево-судинної

системи виявили ураження серця в 78 % пацієнтів, ознаки запалення міокарда, що триває, – в 60 %, котре супроводжувалось утворенням рубців. Високочутливий Тн Т підвищений (понад 3 пг/мл) у 71 пацієнта, істотно підвищений (понад 13,9 пг/мл) – у 5 осіб. Крім того, обстежені реконвалесценти від COVID-19 мали більші об'єми лівого шлуночка (ЛШ) і масу ЛШ, знижену фракцію викиду (ФВ) ЛШ порівняно з контрольними групами хворих без коронавірусної хвороби [6]. Ураження серця відбувалось незалежно від важкості інфекції, загального перебігу COVID-19, часу від первинного діагнозу та наявності серцевих симптомів. Автори вважають, що запальне ураження серця не залежить від важкості початкових проявів хвороби, триває і поза періодом гострих проявів, без суттєвої тенденції до зменшення МРТ і серологічних ознак протягом періоду відновлення [6]. Це може свідчити про потенційно суттєвіший тягар серцевого запалення для все більшої кількості населення, потребує вивчення віддалених наслідків.

**Патолофізіологія.** COVID-19 – передусім респіраторне захворювання, але в багатьох пацієнтів виникають серцево-судинні проблеми, зокрема запальне ураження серця та міокардит [7]. Потенційні численні етіопатогенетичні фактори розвитку міокардиту, що пов'язаний із SARS-CoV-2, в умовах пандемії COVID-19 активно вивчають. Схематичне зображення основних механізмів ушкодження серця у хворих на COVID-19 наведено на *рис. 1*.

Механізми запального пошкодження серця при COVID-19 включають пряме ураження вірусом SARS-CoV-2 [8, 10–12], гіперзапальний синдром вивільнення цитокинів [21, 22], дисрегуляцію ренин-ангіотензинової системи [16, 19]. Усе це може нашаровуватися на переваженні правих відділів серця в пацієнтів із багатоголищовою вірусною пневмонією [1], тромботичне ушкодження коронарних мікрососудів та ішемію міокарда [24].

Аналогічно з іншими важкими запальними та респіраторними захворюваннями найбільш імовірною причиною вважають пряме некоронарогенне ураження міокарда. Нині маємо обмежені дані про окремі випадки прямого виявлення вірусу в міокарді [8]. Опубліковане повідомлення про високе вірусне навантаження в 4 пацієнтів, які надалі мали блискавичний розвиток міокардиту [9]. Потенційні механізми пошкодження міокарда, зумовлені COVID-19, можуть бути пов'язані з прямим пошкодженням кардіомиоцитів унаслідок міграції

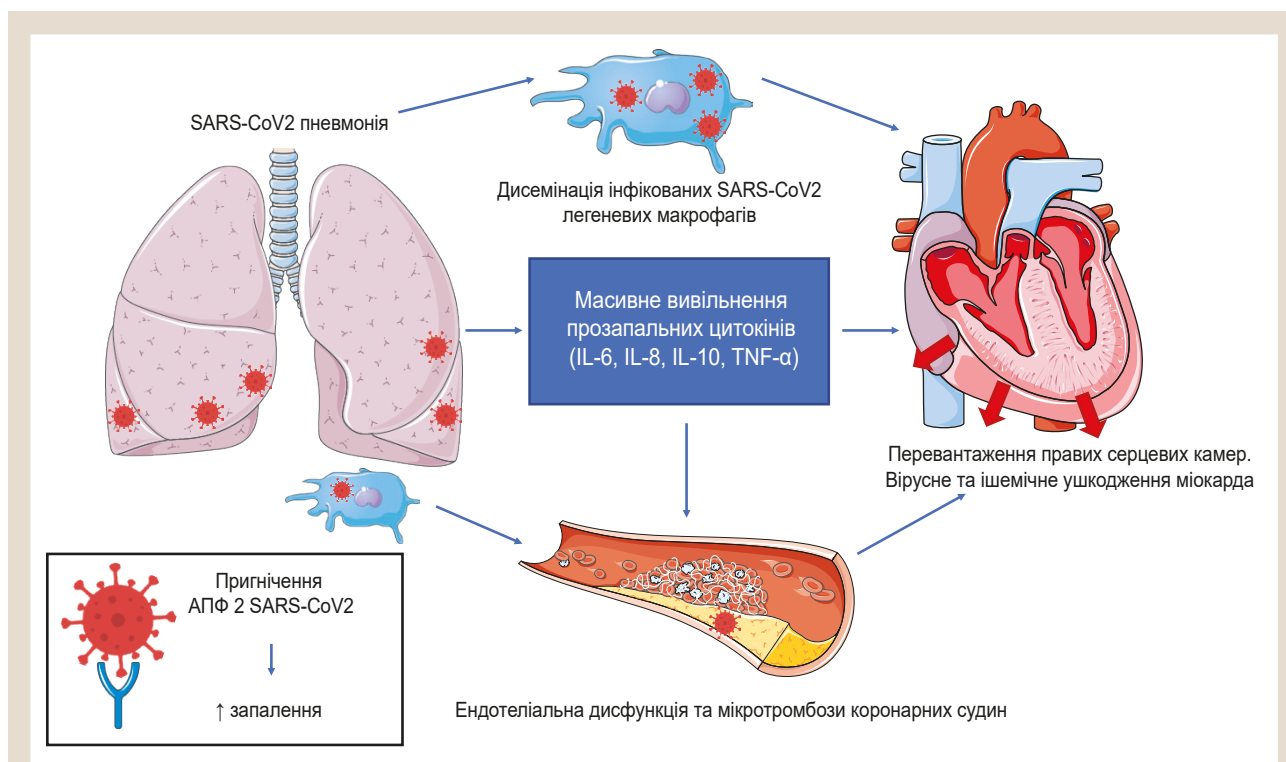


Рис. 1. Основні механізми розвитку ушкодження міокарда у хворих на COVID-19.

інфікованих вірусом макрофагів із легень, оскільки під час аутопсії пацієнтів [10] та ендоміокардіальної біопсії виявлена інфільтрація міокарда макрофагами [11]. Патогістологічне дослідження підтвердило наявність інтерстиціальних мононуклеарних запальних інфільтратів у тканинах серця пацієнта з COVID-19, що дало авторам підстави стверджувати: саме інвазія кардіоміоцитів вірусом SARS-CoV-2 – в основі серцевих порушень [12].

Підвищена увага науковців зосереджена на питанні щодо можливості коронавірусу SARS-CoV-2 використовувати ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) 2 для потрапляння у клітини. Ренін-ангіотензинова система та АПФ 2 мають особливу патофізіологічну роль у кардіоваскулярній системі. АПФ 2 експресується в серці людини, клітинах судинного ендотелію та перичитах [13]. Вважають, що понад 7,5 % клітин міокарда мають АПФ 2 позитивну експресію [14]. АПФ 2 – багатofункціональний білок, і його основна фізіологічна роль полягає у ферментативному перетворенні ангіотензину II на ангіотензину 1–7, ангіотензину I – на ангіотензину 1–9, що є серцево-судинними протективними пептидами [15]. У контексті COVID-19 АПФ 2 може функціонувати як рецептор до коронавірусу [16]. Для входження у клітину SARS-CoV-2 використовують S-глікопротеїн («шипоподібний» білок) і трансмембранну серинову протеазу (TMPRSS2), що «скорочує» S-глікопротеїн. Амінокінцевою частиною (з атомом азоту на кінці) вірус приєднується до АПФ 2, а карбоксильною частиною (з атомом вуглецю на кінці) притягується до клітинної мембрани для з'єднання з нею [17,18]. Індуковане вірусом пригнічення АПФ 2 може послаблювати його функцію та зменшити протизапальний потенціал, а також посилити ефекти ангіотензину II [19].

Ще один рецептор, через який SARS-CoV-2 потрапляє у клітини, – кластер диференціювання 209 (CD 209) [20]. CD 209 експресується в макрофагах, які зумовлюють інвазію вірусу в імунні клітини міокарда та судинних тканин. У складних випадках COVID-19 спостерігали системне підвищення численних цитокінів (включаючи інтерлейкін (IL)-2, IL-6, IL-7, IL-8), гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, хемокинів CXCL10 і CC ліганд 2, фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) [21]. Це відповідає характеристикам гіперзапального стану з синдромом вивільнення цитокінів (СВЦ). Змінена судинна проникність може спричинити некардіогенний набряк легень, зумовлює розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), а також мультиорганної дисфункції. Прозапальні цитокіни, особливо IL-6, різко підвищують рівень С-реактивного протеїну (С-РР). Високий рівень IL-6 у сироватці крові – загальна ознака СВЦ, IL-6 також є клінічним предиктором смертності від COVID-19 [22]. Отже, IL-6 може бути потенціальною мішенню в лікуванні СВЦ.

На ранній стадії COVID-19 розвивається лімфопенія, що потенційно пов'язана зі зменшенням CD4+ і деяких CD8+ Т-клітин [19]. Це призводить до дисбалансу вродженої та набутої імунної відповіді, затримки вірусного кліренсу та гіперстимуляції макрофагів і нейтрофілів. У відповідь активується продукція інтерферону I типу, що має вирішальне значення для ослаблення вірусів і збалансованої імунної реакції. Постійна імунна активація в окремих пацієнтів, як-от люди похилого віку або люди з серцево-судинними ризиками, може викликати синдром, подібний до гемофагоцитозу, з неконтрольованою ампліфікацією продукції цитокінів та активацією адаптивних механізмів автоімунного типу через механізми молекулярної мімікрії [19].

У разі ураження кардіоваскулярної системи відбувається вивільнення високочутливих тропонінів і натрійуретичних пептидів, що є особливо прогностично важливими [1]. СВЦ (так званий «цитокіновий шторм»), гіпоксія, серцева адренергічна гіперактивація викликають надмірне навантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що призводить до апоптозу кардіоміоцитів [23]. Запалення в судинній системі [24] – причина дифузної мікроангіопатії з тромбоутворенням. Ураження серця може бути і вторинним щодо легеневого процесу, оскільки гострі легеневі uszkodження викликають збільшення серцевого навантаження та можуть спричинити виникнення чи декомпенсацію вже наявної серцевої недостатності (СН) [1].

**Особливості клінічних проявів та можливі ускладнення міокардиту.** Міокардит розвивається в пацієнтів із COVID-19 через кілька днів після початку лихоманки [1] та може тривати кілька місяців [6]. Серцеве запалення маніфестує не тільки клінікою типового міокардиту, міоперикардиту, але і проявляється клінікою СН зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, гострим коронарним синдромом (ГКС) чи раптовою смертю. У керівництві ESC щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 [1] рекомендується припускати наявність міокардиту в пацієнтів із COVID-19 і гострим боєм у грудях, відхиленнями сегмента S-T, серцевою аритмією та гемодинамічною нестабільністю. Припущення про міокардит обґрунтоване і в пацієнтів із COVID-19 і гострою СН або кардіогенним шоком без кардіоваскулярних розладів в анамнезі [1]. Необхідно звернути увагу на те, що можуть бути виявлені дилатація ЛШ, глобальний чи мультисегментарний гіпокінез ЛШ на ехокардіографії (ЕхоКГ), підвищення рівня кардіальних тропонінів, мозкових натрійуретичних пептидів (BNP та NT-proBNP) без істотних ознак коронарної хвороби серця [1].

Обмежений клінічний досвід показує, що SARS-CoV2 може викликати блискавичний міокардит. Один із перших описаних випадків фульмінантного пов'язаного з COVID-19 летального міокардиту – у дворічного хлопчика [25]. Дитина мала контакт із ВІЛ-інфікованим хворим на COVID-19. Під час госпіталізації визначена нудота, блювання, втрата апетиту, рентгенологічно – двобічна легенева інтерстиціальна інфільтрація. Далі швидко розвинувся респіраторний дистрес із ниткоподібним пульсом, артеріальний тиск не вимірювався, летаргія та гепатомегалія визначені вже наступного дня. Тн Т підвищений у 30 разів, але встановлені нормальні гострофазові показники. Стан кардіогенного шоку не мав реакції на інотропи. Під час канюляції для екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) здійснили біопсію міокарда. Патогістологічне дослідження показало ознаки дилатаційної кардіоміопатії, вторинної щодо вірусного міокардиту, та позитивну реакцію на обернену транскриптазу ПЛР COVID-19 у серцевій тканині. Отже, виявили вірусний генوم у міокарді одночасно з локальним запаленням.

Ще один випадок, що описаний у фахових виданнях, стосується 38-річного чоловіка з болями у грудях, гіпотонією, двобічною пневмонією з плевральним випотом і підйомом сегмента S-T, але з нормальною коронарною КТ-ангіограмою [26]. ЕхоКГ показала дилатацію

та помітне зменшення ФВ ЛШ, перикардальний випіт завтовшки 2 мм. Тн Т і рівні BNP істотно підвищені. Пацієнт одужав після приймання високих доз глюкокортикостероїда й імуноглобуліну разом, призначення інших терапевтичних заходів.

Італійські лікарі (Ломбардія) [24] повідомляють про 53-річну жінку без попереднього захворювання серця. Через тиждень після появи симптомів застуди розвинулася виражена систолічна дисфункція зі зниженням ФВ ЛШ до 35 %. Виявили ознаки дифузного набряку міокарда, випіт у перикарді за даними МРТ, підвищення рівня високочутливого Тн Т (0,59 нг/мл) та NT-proBNP (8465 пг/мл) у крові. Пневмонія не виявлена, діагноз COVID-19 підтверджено серологічно. Біопсію міокарда не виконували. Хвора отримувала емпіричну терапію кардіотропними, протівірусними препаратами, стероїдами та гідроксихлорохіном, результат лікування – одужання.

Описано випадок міоперикардиту з тампонадою серця у 82-річної мультиморбідної пацієнтки з COVID-19 [27]. Хвора протягом 5 днів мала продуктивний кашель без ознак важкого ураження легень на КТ, лихоманку з ознобом, періодично діарею. Тест на COVID-19 позитивний. На ЕКГ виявлені нові дифузні інверсії зубця Т і подовжений понад 500 мс інтервал Q-T. Тропонін – невелике підвищення, ангінальних симптомів немає. Гідроксихлорохін та азитроміцин не отримувала. ЕхоКГ показала збережену функцію ЛШ, невеликий загальний випіт у перикарді, апікальний гіпокінез. Наступні серійні ЕхоКГ показали наростання перикардального випоту, розвиток раннього діастолічного колапсу правого шлуночка, що є ознакою тампонади. Отримувала протівірусну терапію та потребувала перикардіоцентезу з евакуацією 400 см<sup>3</sup> ексудату.

Експерти ESC рекомендують вважати міокардит при COVID-19 потенційною причиною прискорення розвитку кардіогенного шоку з порушенням перфузії життєво важливих органів [1]. Дані про гостру СН у хворих на COVID-19 обмежені. В одному повідомленні у 23 % госпіталізованих пацієнтів виникла СН, частіше СН діагностували у випадках із летальним фіналом порівняно з хворими, які вижили (52 % проти 12 %,  $p < 0,0001$ ) [28]. Гостра СН може ускладнити клінічний перебіг COVID-19, особливо у складних випадках. Міокардит поряд із гострим порушенням коронарного кровообігу, ішемією, ГРДС, гострим ураженням нирок, гіперволемією, стрес-індукованою кардіоміопатією, тахіаритміями може бути основним механізмом розвитку гострої СН [1]. Полісегментарна пневмонія при COVID-19 погіршує гемодинамічний статус хворого через важку гіпоксемію, дегідратацію та гіперперфузію [1]. Клінічна картина, попереднє резюме коморбідності та результати візуалізації органів грудної клітини, які виявляють кардіомегалію чи двобічний плеврит, мають важливе значення для діагностики СН [1]. Доцільним може бути виконання трансторакальної ЕхоКГ біля ліжка хворого. Особливо потрібно запобігати інфікуванню пацієнта персоналом чи через обладнання і навпаки. Стратегія лікування гострої СН не відрізняється в пацієнтів із COVID-19 і без нього [1].

Широкий спектр порушень серцевого ритму ускладнює перебіг запального ураження серця при



COVID-19 [1]. Важкий перебіг захворювання також потенційно пов'язують із серцевою аритмією, котра може бути спричинена міокардитом, що пов'язаний із вірусною інфекцією [29]. В повідомленні про 138 пацієнтів із COVID-19 зареєстрована аритмія (без уточнень виду) в 16,7 % хворих, і поширеність збільшилася до 44,4 % у 16 пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії [29].

Гіпоксемія та системний гіперзапальний статус можуть призвести до розвитку нових пароксизмів фібриляції передсердь (ФП). У пацієнтів із важкою пневмонією, ГРДС і сепсисом частота виникнення ФП під час госпіталізації висока. В недавньому звіті серед 355 померлих хворих на COVID-19 (середній вік – 79,5 року, 30 % жінок), ретроспективний аналіз показав, що 24,5 % хворих мали історію ФП [30]. Конкретними факторами, що спричиняють ФП у хворих на COVID-19, крім запального пошкодження міокарда, можуть бути гіпокаліємія та гіпомagneмія (викликані нудотою, анорексією, діареєю або медикаментами), метаболічний ацидоз, застосування інотропних (особливо добутаміну та дофаміну) та протівірусних засобів, диссинхронія вентилятора, перевантаження об'ємом, гіперсимпатикотонія, ішемія, бактеріальна суперінфекція [31]. Системне запалення у хворого на вірусну пневмонію та міокардит може збільшити запальну активність в атеросклеротичних бляшках коронарних артерій, зробивши їх нестабільними та вразливими до розривів [32].

**Особливості лабораторної та інструментальної діагностики.** Рутинні лабораторні дані: прискорення швидкості зсідання еритроцитів, підвищення рівня фібриногену, С-РР і лімфоцитопенія – можуть свідчити про COVID-19 пневмонію. При запальному ушкодженні кардіоміоцитів можливе підвищення рівня серцевих біомаркерів [1]. Звертають увагу, що підвищення концентрації серцевих Тн Т і Тн І у понад 5 разів від верхньої межі норми може свідчити про розвиток міокардиту, але можливе і в разі розвитку шоку при COVID-19, важкій дихальній недостатності, тахікардії, системній гіпоксемії, синдромі Такоцубо або інфаркті міокарда 1 типу (IM1Т), що спричинені COVID-19 [33–35]. У дослідженні T. Guo et al. [3] підвищені рівні Тн Т через ураження серця були пов'язані з істотно вищою смертністю. Частіше це були хворі чоловіки, особи старшого віку та пацієнти з більшою коморбідністю (гіпертонія, ішемічна хвороба серця) [3].

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні 3219 пацієнтів із діагнозом COVID-19 оцінювали прогностичну силу маркерів серцевих ушкоджень, що циркулюють [39]. У пацієнтів з ураженням серця відсоток нейтрофілів і С-реактивного білка (СРБ) швидко й одночасно збільшувались після початку захворювання, одразу після цього збільшувався рівень креатинінази-МВ, міоглобіну та високочутливого Тн І. Суттєве зростання рівня ІЛ-6 відбувалося тільки після збільшення цих маркерів ушкодження міокарда та було суттєво підвищеним саме в пацієнтів із клінічними ознаками кардіоваскулярного захворювання. BNP і NT-proBNP як кількісні біомаркери гемодинамічного стресу міокарда та СН часто підвищувались у пацієнтів із важкими запальними захворюваннями, особливо у хворих із правощлуночковим гемодинамічним стресом

[34,36]. У хворих на міокардит також може бути підвищеним рівень D-димерів, що утворюються при розпаді мономерів фібрину та вказують на утворення тромбину чи показують неспецифічну реакцію гострої фази на інфекційне запалення. Також D-димери можуть бути маркером дисемінованого внутрішньосудинного згортання на тлі кардіогенного шоку [37]. Маркери активованої коагуляції чи порушення фібринолізу можуть спричинити гостре пошкодження міокарда з ураженням коронарних капілярів [1].

Рутинні інструментальні методи обстеження, як-от ЕКГ (ознаки аритмії, ішемії міокарда, порушення фази реполяризації) та рентгенографія органів грудної клітки (кардіомегалія, вірусна пневмонія), можуть дати важливу попередню діагностичну інформацію [1]. Оскільки чутливість рентгенографії грудної клітки відносно низька щодо виявлення пневмонії під час COVID-19, пацієнти з високим рівнем клінічної настороженості (тахіпное, гіпоксемія), але з неоднозначними рентгенологічними даними мають бути направлені на КТ грудної клітки [38]. Специфічні відхилення на ЕКГ у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV2 не описані [1], тому в таких хворих застосовують класичні критерії ЕКГ для серцевих захворювань. У разі COVID-19 міокардиту описали типову елевацію сегмента S-T [24]. Angeli F. et al. [39] повідомляють про широкий спектр ЕКГ-порушень (стійкі відхилення ST-T, фібриляція передсердь і синдром браді-тахі), виявлених під час дослідження 50 стаціонарних хворих на COVID-19. Виявили, що у 38 % пацієнтів із відхиленнями на ЕКГ реєстрували аномально високі рівні сироваткового високочутливого Тн І.

Коли немає симптомів або відхилень на ЕКГ, типових для IM1Т, ехокардіографічне дослідження може бути корисним для уточнення діагнозу [1]. Для оцінювання пацієнтів із припущенням про наявність міокардиту, пов'язаного з SARS-CoV-2, та диференціальної діагностики дуже важлива трансторакальна ЕхоКГ, що дає змогу визначити дисфункцію ЛШ при СН, виявити накопичення рідини в перикарді [40]. Під час усіх медичних процедур важливо приділяти максимум уваги запобіганню поширенню інфекції серед медичного персоналу. У хворих на COVID-19, за ESC [1] ЕхоКГ та інші візуалізаційні дослідження виконують тільки тоді, коли результати можуть вплинути на тактику ведення хворого. ЕхоКГ виконують за максимально коротким протоколом, зосередившись тільки на отриманні зображень, необхідних для відповіді на клінічне питання, мінімізуючи контакт пацієнта з апаратом і дослідником [1]. Треба вживати оптимальних заходів для запобігання інфекційному забрудненню від пацієнта до пацієнта, сканерів, обладнання для опрацювання зображень [1].

MPT серця (якщо доступне) вважають кращим діагностичним методом в разі гострого запалення міокарда [1]. Діагностичні критерії міокардиту під час MPT дослідження серця (Lake-Louise Criteria) передбачають:

- локальне чи дифузне підвищення інтенсивності сигналу на T2-зважених зображеннях;
- підвищене співвідношення між інтенсивністю сигналу від міокарда та від скелетних м'язів у ранню фазу контрастування;
- наявність бодай однієї ділянки накопичення контрастного препарату (гадолінію) в фазі затримки, що

може свідчити про некротичні чи фібротичні ураження серцевого м'язу [41].

Виявлення хоча б двох із цих критеріїв на тлі клінічної картини дає діагностувати міокардит. МРТ серця дає змогу підтвердити ушкодження міоцитів та/або рубцевих ущільнень, що викликані запальним процесом, якщо критерій 3 є позитивним. Встановлені дисфункція ЛШ і перикардальний випіт – додаткова інформація для підтвердження міокардиту. Одним із показань для невідкладного МРТ сканування може бути припущення про розвиток гострого міокардиту. Типовими симптомами вважають підвищений рівень тропонінів, шлуночкову дисфункцію, важкі аритмії, котрі не можна пояснити іншими методами діагностики й візуалізації [42]. Обов'язковим є контроль функції нирок до застосування контрасту, оскільки ниркова функція може бути знижена в пацієнтів із COVID-19, а це може бути протипоказанням для клінічно невідкладного МРТ-сканування [1].

Ризик інфекційного забруднення під час МРТ нижчий, ніж при ЕхоКГ, але також використовують протоколи скороченого обстеження, що спрямоване на розв'язання клінічної проблеми. Спеціально виділений МРТ-сканер для пацієнтів із припущенням про наявність або підтвердженням COVID-19 є суттєвою перевагою [1]. Експерти товариства серцево-судинного магнітного резонансу (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) вважають, що доцільними є тільки клінічно невідкладні скани МРТ в умовах пандемії COVID-19 [43].

Коронарна комп'ютерна ангіографія має бути переважним методом виключення супутнього коронарного ураження серця. Ендомиокардальна біопсія не рекомендована для пацієнтів із COVID-19 і припущенням про міокардит [1], хоча гістологічне дослідження – найбільш перевірений метод підтвердження діагнозу.

У дослідженні [44] наведено опис клінічного випадку з даними всебічного (включаючи МРТ серця) обстеження пацієнта з COVID-19 та ураженням міокарда. Fischer Q. et al. опублікували звіт про ізольований міокардит у 15-річного хлопця без попередніх серцево-судинних захворювань, якого госпіталізували у відділення невідкладної допомоги з постійним болем у грудях і помірною (<38 °C) лихоманкою протягом 3 днів без респіраторних симптомів; КТ грудної клітки – в нормі. Фізикально: артеріальний тиск 100/60 мм рт. ст., ЧСС 75 за хвилину, насичення киснем 98 %, температура тіла 36,9 °C. На ЕКГ – дифузна елевація S-T без реципрокних відхилень. ПЦР мазка з носоглотки – позитивний результат на SARS-CoV-2. У крові – підвищення СРБ (41 мг/л при нормі <6 мг/л) із нормальними лейкоцитами ( $6,1 \times 10^9$ /л), підвищення серцевого Тн до 6,1 мкг/л (99 верхній контрольний рівень – 0,045 мкг/л). NT-proBNP і D-димер у нормі. Трансторакальна ЕхоКГ: помірний дифузний гіпокінез із ФВ ЛШ 50 %, нормальний тиск у легеневій артерії без дилатації нижньої порожнистої вени, незначний випіт у перикарді біля бокової стінки ЛШ до 5 мм завтовшки. МРТ серця показало помірну дисфункцію ЛШ із ФВ 48 % і нормальну функцію правого шлуночка, аномальну гіперінтенсивність на T2-зваженому зображенні з залученням задньобокової стінки ЛШ, пов'язану з гострим інтерстиціальним набряком міокарда. Визначили пізні субепікардальне пост-гадолінієве посилення у відповідній ділянці. Отже, результати

МРТ серця відповідали всім критеріям Lake Louise [41] і типові для гострого міокардиту. Пацієнта лікували бісопрололом 2,5 мг/добу та раміприлом 2,5 мг щодня. Хлопець виписаний із лікарні на 5 день. ЕхоКГ у день виписування показала нормалізацію ФВ ЛШ (55 %) із нормальним серцевим викидом.

**Диференціальний діагноз.** Пацієнти із COVID-19 можуть мати симптоматику кардіальної патології, що зумовлена інфекцією або не пов'язана з нею. Навіть без ураження серця у хворих на COVID-19 можливі симптоми, характерні для серцево-судинних захворювань (біль у грудях, задишка, навіть шок). Пов'язане з інфекцією запальне ураження серця треба розглядати під час диференціальної діагностики. Слід враховувати і можливість виникнення ГКС (ІМ з елевацією або без елевації сегмента S-T), гострої СН, аритмії, тромбоемболічних ускладнень, кардіогенного шоку та зупинки серця. Ці синдроми потребують швидкої діагностики та лікування, їх не можна ігнорувати через наявність вірусної інфекції при COVID-19 [1]. Експерти Американського коледжу кардіологів (ACC), Американського коледжу лікарів невідкладної допомоги (ACCP) у спільній заяві [45] рекомендують системний підхід до лікування пацієнтів із гострим ІМ під час пандемії COVID-19. Широку диференціальну діагностику в разі підйому сегмента S-T (включаючи міокардит, пов'язаний із COVID) потрібно розглядати ще до вибору стратегії реперфузії.

**Особливості ведення хворих.** ESC у керівництві щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 [1] наводить: поки що не можна надати однозначні рекомендації для лікування запального ушкодження міокарда, що пов'язане з SARS-CoV-2, оскільки є обмаль доказів щодо ефективності й ризику різних стратегій лікування в пацієнтів із COVID-19. Агресивна підтримка, заснована на ранніх прогностичних показниках із прогнозованою корекцією, потенційно може покращити відновлення хворих на COVID-19 з ураженням серця. Надзвичайно важливою є адекватна терапія СН, аритмії, ГКС, тромбоемболічних ускладнень. Конкретні, засновані на фактичних даних стратегії лікування COVID-19 будуть визначені глобальною співпрацею з багатьох принципів підходів, що триває [19].

Немає клінічних доказів взаємозв'язку лікування інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів до агіотензину II (БРА) та сприйнятливості до інфекції та клінічним перебігом хвороби [1]. Припинення медикаментозного лікування в пацієнтів із СН може збільшити ризик її декомпенсації [46]. Доступні дані не підтримують припинення приймання інгібіторів АПФ і БРА, тому рекомендовано, щоб хворі на СН продовжували отримувати планову терапію, зокрема бета-блокатори, інгібітори АПФ, БРА або сакубітрин/валсартан, антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів незалежно від COVID-19 [1,47]. Пацієнти із COVID-19 можуть стати гіпотензивними внаслідок дегідратації та погіршення гемодинаміки, тому слід брати до уваги необхідність оперативної корекції доз препаратів [1].

Базові ЕКГ перед початком противірусного лікування, особливо коли є недавні попередні ЕКГ й немає клінічних показань (наприклад, непояснена втрата свідомості), на думку ESC, необов'язкові [1]. Це заощаджує

час медпрацівників і зменшує ризик внутрішньолікарняного поширення інфекції. Під час лікування рекомендовано виключити можливість суттєвого подовження інтервалу Q-Tс >500 мс або понад 60 мс порівняно з початковою тривалістю. Дуже важливо в таких пацієнтів контролювати фактори, що зумовлюють пролонгацію інтервалу Q-Tс: дисбаланс електролітів, супутні баластні медикаменти і брадикардію [1]. Після одужання від коронавірусної інфекції та в разі припущення про розвиток постміокардитичної кардіоміопатії з життєво важливими порушеннями серцевого ритму експерти ESC рекомендують оцінити необхідність профілактичного застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора, катетерної абляції чи портативного дефібрилятора [1].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для лікування серцевого запалення при вірусних інфекціях майже не розглядають. У рекомендаціях щодо лікування та ведення пацієнтів із COVID-19 експерти IDSA [2] наводять: НПЗП через підвищення регуляції АПФ-2 у клітинах людини можуть обтяжувати перебіг COVID-19. Хоча причинно-наслідкових доказів несприятливих наслідків застосування НПЗП під час лікування COVID-19 не підтверджено, класичні ризики застосування НПЗП (серцево-судинні, шлунково-кишкові та ниркові побічні явища) треба враховувати.

У дослідженні [48] вивчали зв'язок між застосуванням НПЗП і несприятливим прогнозом у пацієнтів з ускладненим перебігом респіраторної (не COVID-19) інфекції. Залучили 7747 пацієнтів з ускладненим перебігом респіраторної інфекції, підтвердженої методом ПЛР, які застосовували НПЗП як мінімум за 2 місяці до звернення за медичною допомогою або тривало в дозі, не меншій за половину добової. Встановили, що у відділення інтенсивної терапії частіше потрапляли пацієнти, котрі застосовували НПЗП, порівняно з тими, хто не отримував препарати цієї групи: 20,0 % і 13,3 % відповідно. Рівень смертності вірогідно не відрізнявся у групах пацієнтів, які застосовували та котрі не отримували НПЗП: 7,1 % і 7,8 % відповідно. Зробили висновок, що тривале застосування НПЗП потенційно підвищує частоту необхідності надання інтенсивної медичної допомоги (коефіцієнт ризику (RR) = 1,51, 95 % ДІ 1,26–1,81), але не пов'язане з підвищенням ризику смертельного наслідку.

У пацієнтів, в яких спостерігають підвищення рівня серцевих біомаркерів, є ознаки системного запалення та низька ймовірність ГКС, інгібування запального каскаду може лікувати міокардит і зменшувати ушкодження серця. Гіпотеза про синдром цитокинового шторму при важкому запаленні під час інфекції COVID-19, що спричиняє серцеве ураження, спонукає використовувати системні стероїди та імуноглобуліни. Нині немає клінічних випробувань та офіційних рекомендацій щодо ефективної протизапальної терапії в пацієнтів із запальним ураженням серця та COVID-19 [1], які підтримували б цей терапевтичний підхід.

Поступово накопичується клінічний досвід лікування хворих. Так, Li Angela et al. [49] опублікували клінічний випадок, в якому описано можливість лікування міоперикардиту у хворого на COVID-19 за допомогою протизапальної терапії. 60-річний чоловік з анамнезом гіпертонічної хвороби та гіперліпідемією госпіталізова-

ний у Нью-Йорку у відділення невідкладної допомоги з гарячкою протягом 8 днів, кашлем, посиленням задихки, легким болем у животі та діареєю, незважаючи на 3-денне приймання азитроміцину в амбулаторних умовах. ПЛР із назофарингеального мазка позитивна на SARS-CoV-2. Рентгенографія грудної клітки виявила двобічні інфільтрати у легенях. Лабораторні дані: лімфоцитопенія, підвищені маркери запалення, порушення функції печінки, підвищений рівень тропоніну, креатинінази та креатинінази-МВ. На ЕКГ – дифузне підвищення сегмента S-T, що виявлене вперше, інтервал Q-Tс – 437 мс. Трансторакальна ЕхоКГ – виражена сегментарна систолічна дисфункція ЛШ, ФВ – 15–20 % із гіпокінезом верхівки, дистальної передньо-перетинкової, передньої та латеральної стінок, із невеликим перикардальним випотом. Хворого інтубували через гостру гіпоксемічну дихальну недостатність. На підставі дифузних змін на ЕКГ, висновків ЕхоКГ і лабораторних даних про системне запалення почали лікування фульмінантного міоперикардиту за допомогою 4-денного режиму внутрішньовенного введення імуноглобуліну (ВВІГ) 20 г на добу та метилпреднізолону (50 мг кожні 6 годин). Майже добу потребував гемодинамічної підтримки епінефрином, доки після введення високих доз стероїдів та ВВІГ не поліпшилася гемодинаміка, а лабораторні показники продемонстрували відновлення перфузії органів і зменшення запалення. ЕхоКГ на 6 день у лікарні виявила поліпшення систолічної функції ЛШ у пацієнта, контроль на 35 день підтвердив продовження відновлення ЛШ. Відхилення S-T і зубця Т під час ЕКГ на 13 день уже не зареєстрували. Автори вважають, що цільова протизапальна терапія міокардиту у важких пацієнтів із COVID-19 може зменшити високий рівень смертності, який, як правило, пов'язаний із підвищеним рівнем тропоніну в них [16].

Однак доказові дані щодо протизапальної терапії кортикостероїдами (дексаметазоном) у госпіталізованих хворих на COVID-19 у дослідженні RECOVERY поки напрацьовані тільки для хворих із потребою в кисневій підтримці та в пацієнтів із тривалою лихоманкою, підвищеним рівнем маркерів запалення, не враховуючи ураження серця [50]. У межах дослідження дексаметазон призначали перорально (розчин чи таблетки) або внутрішньовенно в дозі 6 мг один раз на добу протягом 10 днів. Експерти вважають: призначення дексаметазону доцільне після завершення періоду початкової віремії (перші 1–5 днів), при збереженні лихоманки та високих показників запальної реакції організму. Небажано використовувати глюкокортикоїди в ранній фазі хвороби, бо це може призвести до небажаних результатів (затримка елімінації вірусів з організму, бактеріальна чи мікозна суперінфекція) [51]. Пацієнти з рівнем С-РР менше ніж 100 мг/л мають меншу ймовірність виникнення синдрому цитокинового шторму та можуть зазнати більше шкоди, ніж користі, що пов'язана з лікуванням глюкокортикоїдами, ризик потрапити на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) чи померти збільшується в них майже втричі під час застосування гормонів [51].

Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) 25 червня 2020 р. оновило вказівки щодо використання кортикостероїдів у хворих на COVID-19 [2]. Госпіталізованим пацієнтам із важкою формою

COVID-19 ( $SpO_2 \leq 94$  % на повітрі приміщення; ті, хто потребує додаткового кисню, ШВЛ чи ЕКМО), рекомендовані глюкокортикоїди. Згідно з рекомендаціями, дексаметазон можна вводити в дозі 6 мг щодня до 10 днів або до виписування (яке раніше раніше за 10 днів), внутрішньовенно чи перорально. Експерти визначили: коли дексаметазон недоступний, його можна замінити еквівалентними сумарними добовими дозами альтернативних глюкокортикоїдів (еквівалентні 6 мг/день дексаметазону – 32 мг/день метилпреднізолону або 40 мг/добу преднізону). Також експерти IDSA констатують [2], що потенційна користь ВВІГ для лікування SARS-CoV2 не відома, незважаючи на повідомлення про його використання в кількох пацієнтів із COVID-19, а також що необхідні дослідження для визначення потенціалу ВВІГ у лікуванні SARS-CoV-2 інфекції.

У пацієнтів із COVID-19 досліджують і нові протизапальні агенти, наприклад антитіла до рецептора прозапального агента IL-6 (тоцилізумаб), який успішно застосовують при ревматоїдному артриті. Поки що для лікування госпіталізованих хворих на COVID-19 IDSA (2020) рекомендує тоцилізумаб тільки в контексті клінічних досліджень через брак доказових даних [2]. Опубліковано пресреліз фармкомпанії-виробника (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>) про результати багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого дослідження тоцилізумабу у стаціонарних пацієнтів із важкою COVID-пневмонією (дослідження COVACTA) з попередніми результатами за вимогами доказової медицини: не виявлені переваги перед плацебо щодо поліпшення клінічного статусу і летальності до 28 днів.

Вивчають також відомий протизапальний препарат колхіцин. У відкритому рандомізованому дослідженні ефективності додавання колхіцину до стандартної терапії хворих на COVID-19 [52] у 105 пацієнтів частота клінічного погіршення була нижчою в разі додавання колхіцину; час до клінічного погіршення коротший у контрольній групі, ніж при прийманні колхіцину. Не виявили вірогідну різницю за серцевим (високочутливий серцевий тропонін) і запальним біомаркерами. У пацієнтів групи з колхіцином менше підвищувався D-димер плазми порівняно з хворими контрольної групи [52].

Підвищена системна запальна та прокоагулянтна активність, дисліпідемія можуть зберігатись у госпіталізованих із приводу позалікарняної пневмонії доволі довго після лікування інфекції [53]. Клінічні ефекти пневмонії пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань протягом 10-річного спостереження [53]. Імовірно, пандемічні випадки інфікування коронавірусами SARS-CoV-2 матимуть аналогічні несприятливі наслідки, отже, реконвалесценти потребують спостереження та призначення тривалих профілактичних заходів.

## Висновки

1. Під час COVID-19 можливий полісиндромний перебіг захворювання, включаючи запальне ураження серця, що може тривати кілька місяців і погіршувати прогноз.

2. Механізми запального пошкодження серця в разі COVID-19 включають пряме ураження вірусом SARS-

CoV-2, гіперзапальний синдром вивільнення цитокінів, дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи. Це може нашаруватися на перевантаження правих відділів серця у хворих на багатогнищеву пневмонію, тромботичне ушкодження коронарних мікросудин та ішемію міокарда.

3. Серцеве запалення маніфестує не лише симптомами типового міокардиту, перикардиту, але й проявляється клінікою серцевої недостатності зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, ГКС або раптовою смертю.

4. У разі запального ушкодження кардіоміоцитів лабораторно виявляють підвищення рівня C-RP, BNP і NT-proBNP, D-димерів. Трансторакальна ЕхоКГ дає змогу оцінити дисфункцію ЛШ, виявити накопичення рідини в перикарді. МРТ серця з використанням діагностичних критеріїв міокардиту (Lake-Louise) – інформативний діагностичний метод при гострому запаленні міокарда. Візуалізаційні дослідження виконують тільки тоді, коли результати можуть вплинути на тактику ведення хворого за максимально коротким протоколом у гострому інфекційному періоді.

5. Експерти ESC не дають однозначних рекомендацій щодо лікування запального ушкодження міокарда, пов'язаного з SARS-CoV-2, оскільки поки немає даних доказової медицини. Рекомендують призначати адекватну терапію серцевої недостатності, аритмії, ГКС, а також здійснювати профілактику тромботичних ускладнень. Вивчають можливості лікувального впливу системних глюкокортикостероїдів, внутрішньовенних імуноглобулінів, антитіл до рецептора прозапального IL-6, колхіцину у хворих на COVID-19.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflict of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

## Відомості про авторів:

Бугерук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3036-0109](https://orcid.org/0000-0002-3036-0109)

Волошина О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7685-7313](https://orcid.org/0000-0002-7685-7313)

Балашова І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, асистент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7529-4045](https://orcid.org/0000-0002-7529-4045)

## Information about authors:

Buheruk V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Voloshyna O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Balashova I. V., MD, PhD, Senior Researcher, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Бугерук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.



Волошина Е. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Балашова И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

### Список літератури

- [1] ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *European Society of Cardiology*. 2020. URL : <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- [2] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 / A. Bhimraj et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. ciaa478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
- [3] Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- [4] Royal College of Paediatrics and Child Health. PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease. *Paediatric Critical Care Society*. 27 April 2020. URL : <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease/>
- [5] Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. *JAMA*. 2020. Vol. 324. Issue 6. P. 603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- [6] Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 11. P. 1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- [7] COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17. Issue 5. P. 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- [8] COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? / M. Imazio et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 15. P. 1127-1131. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>
- [9] Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu et al. *Science China Life Sciences*. 2020. Vol. 63. Issue 3. P. 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- [10] Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms / S. Babapoor-Farrokhran et al. *Life Sciences*. 2020. Vol. 253. P. 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
- [11] Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock / G. Tavazzi et al. *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22. Issue 5. P. 911-915. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
- [12] Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu et al. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8. Issue 4. P. 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- [13] The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen et al. *Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 116. Issue 6. P. 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- [14] Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020. Vol. 45. Issue 3. P. 230-232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
- [15] The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) / R. Santos et al. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98. Issue 1. P. 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [16] Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li et al. *Nature*. 2003. Vol. 426. Issue 6965. P. 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [17] SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann et al. *Cell*. 2020. Vol. 181. Issue 2. P. 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [18] Matheson N. J., Lehner P. J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*. 2020. Vol. 369. Issue 6503. P. 510-511. <https://doi.org/10.1126/science.abc6156>
- [19] The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System / P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li. *Circulation*. 2020. Vol. 142. Issue 1. P. 68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
- [20] The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome / Z. Li et al. *Chinese Medical Journal*. 2003. Vol. 116. Issue 7. P. 981-984. URL : <https://europepmc.org/article/med/12890366>
- [21] Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10223. P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- [22] Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan et al. *Intensive Care Medicine*. 2020. Vol. 46. Issue 5. P. 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- [23] COVID-19 and Cardiovascular Disease / K. J. Clerkin et al. *Circulation*. 2020. Vol. 141. Issue 20. P. 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- [24] Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R. M. Inciardi et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- [25] Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant / S. Kesici, H. H. Aykan, D. Orhan, B. Bayrakci. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 31. P. 3021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa515>
- [26] Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin / H. Hu, F. Ma, X. Wei, Y. Fang. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. Issue 2. P. 206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
- [27] Acute Myopericarditis with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19 / R. Purohit et al. *American Journal of Case Reports*. 2020. Vol. 21. P. e925554. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925554>
- [28] Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10229. P. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [29] Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 11. P. 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [30] Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 18. P. 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [31] European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / G. Boriani et al. *EP Europace*. 2019. Vol. 21. Issue 1. P. 7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>
- [32] Systemic Infections Cause Exaggerated Local Inflammation in Atherosclerotic Coronary Arteries: Clues to the Triggering Effect of Acute Infections on Acute Coronary Syndromes / M. Madjid et al. *Texas Heart Institute Journal*. 2007. Vol. 34. Issue 1. P. 11-18.
- [33] Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State / M. Arentz et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 16. P. 1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- [34] Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [35] Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19 / J. J. Qin et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 76. Issue 4. P. 1104-1112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>
- [36] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [37] How to use D-dimer in acute cardiovascular care / E. Giannitsis et al. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2017. Vol. 6. Issue 1. P. 69-80. <https://doi.org/10.1177/2048872615610870>
- [38] Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China / W. Yang et al. *Journal of Infection*. 2020. Vol. 80. Issue 4. P. 388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
- [39] Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia / F. Angeli et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 78. P. 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.015>
- [40] Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / J. Čelutkienė et al. *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22. Issue 2. P. 181-195. <https://doi.org/10.1002/ehf.1678>
- [41] Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations / V. M. Ferreira et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72. Issue 24. P. 3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- [42] Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75. Issue 18. P. 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

- [43] SCMR'S COVID-19 Preparedness Toolkit / C. Bucciarelli-Ducci et al. *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 25 March 2020. URL : <https://scmr.org/page/COVID19>
- [44] Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient / Q. Fischer, N. Brillat-Savarin, G. Ducrocq, P. Ou. *European Heart Journal. Case Reports*. 2020. Vol. 4. Issue F11. P. 1-5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa180>
- [45] Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP) / E. Mahmud et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76. Issue 11. P. 1375-1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>
- [46] Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial / B. P. Halliday et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 393. Issue 10166. P. 61-73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)
- [47] Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P. M. Seferovic et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 10. P. 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>
- [48] Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza / L. C. Lund et al. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 7. P. e2013880. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13880>
- [49] Management of COVID-19 myopericarditis with reversal of cardiac dysfunction after blunting of cytokine storm: a case report / A. Li, Y. Garcia-Bengochea, R. Stechel, B. M. Azari. *European Heart Journal. Case Reports*. 2020. Vol. 4. Issue F11. P. 1-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa224>
- [50] Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. *Oxford University*. 16 June 2020. URL : <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>
- [51] Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19 / M. J. Keller et al. *Journal of Hospital Medicine*. 2020. Vol. 15. Issue 8. P. 489-493. <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>
- [52] Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial / S. G. Deffereos et al. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 6. P. e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- [53] Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease / V. F. Corrales-Medina et al. *JAMA*. 2015. Vol. 313. Issue 3. P. 264-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
- [8] Imazio, M., Klingel, K., Kindermann, I., Brucato, A., De Rosa, F. G., Adler, Y., & De Ferrari, G. M. (2020). COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*, 106(15), 1127-1131. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>
- [9] Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., ... Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- [10] Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 253, Article 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
- [11] Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., Sepe, P. A., Resasco, T., Camporotondo, R., Bruno, R., Baldanti, F., Paolucci, S., Pelenghi, S., Iotti, G. A., Mojoli, F., & Arbustini, E. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 22(5), 911-915. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
- [12] Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- [13] Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y., & Xiong, C. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*, 116(6), 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- [14] Chen, C., Zhou, Y., & Wang, D. W. (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 45(3), 230-232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
- [15] Santos, R., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alineina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, 98(1), 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [16] Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [17] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Muller, M. A., Drosten, C., & Pohlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [18] Matheson, N. J., & Lehner, P. J. (2020). How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*, 369(6503), 510-511. <https://doi.org/10.1126/science.abc6156>
- [19] Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 142(1), 68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
- [20] Li, Z., Guo, X., Hao, W., Wu, Y., Ji, Y., Zhao, Y., Liu, F., & Xie, X. (2003). The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese Medical Journal*, 116(7), 981-984. <https://europepmc.org/article/med/12890366>
- [21] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., & Xiao, Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- [22] Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- [23] Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(20), 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- [24] Inciardi, R. M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., Cani, D. S., Cerini, M., Farina, D., Gavazzi, E., Maroldi, R., Adamo, M., Ammirati, E., Sinagra, G., Lombardi, C. M., & Metra, M. (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- [25] Kesici, S., Aykan, H. H., Orhan, D., & Bayrakci, B. (2020). Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *European Heart Journal*, 41(31), 3021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa515>
- [26] Hu, H., Ma, F., Wei, X., & Fang, Y. (2021). Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*, 42(2), 206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>

- [27] Purohit, R., Kanwal, A., Pandit, A., Patel, B. M., Meininger, G. R., Brown, J. J., Kaliyadan, A. G., & Saini, A. (2020). Acute Myopericarditis with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19. *American Journal of Case Reports*, 21, Article e925554. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925554>
- [28] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [29] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [30] Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [31] Boriani, G., Fauchier, L., Aguinaga, L., Beattie, J. M., Blomstrom Lundqvist, C., Cohen, A., Dan, G. A., Genovesi, S., Israel, C., Joung, B., Kalarus, Z., Lampert, R., Malavasi, V. L., Mansourati, J., Mont, L., Potpara, T., Thornton, A., Lip, G., & ESC Scientific Document Group. (2019). European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*, 21(1), 7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>
- [32] Madjid, M., Vela, D., Khalili-Tabrizi, H., Casscells, S. W., & Litovsky, S. (2007). 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*, 34(1), 11-18.
- [33] Arentz, M., Kim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 323(16), 1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- [34] Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [35] Qin, J. J., Cheng, X., Zhou, F., Lei, F., Akolkar, G., Cai, J., Zhang, X. J., Blet, A., Xie, J., Zhang, P., Liu, Y. M., Huang, Z., Zhao, L. P., Lin, L., Xia, M., Chen, M. M., Song, X., Bai, L., Chen, Z., Zhang, X., ... Li, H. (2020). Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension*, 76(4), 1104-1112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>
- [36] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisei, A., Cleland, J., Kozhuharov, N., Coats, A., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr., & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1494>
- [37] Giannitsis, E., Mair, J., Christersson, C., Siegbahn, A., Huber, K., Jaffe, A. S., Peacock, W. F., Plebani, M., Thygesen, K., Möckel, M., Mueller, C., Lindahl, B., & Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). (2017). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 6(1), 69-80. <https://doi.org/10.1177/2048872615610870>
- [38] Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., Dai, J., Sun, Q., Zhao, F., Qu, J., & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*, 80(4), 388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
- [39] Angeli, F., Spanevello, A., De Ponti, R., Visca, D., Marazzato, J., Palmiotto, G., Feci, D., Reboldi, G., Fabbri, L. M., & Verdecchia, P. (2020). Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*, 78, 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.015>
- [40] Čelutkienė, J., Lainscak, M., Anderson, L., Gayat, E., Grapsa, J., Harjola, V. P., Manka, R., Nihoyannopoulos, P., Filardi, P. P., Vrettou, R., Anker, S. D., Filippatos, G., Mebazaa, A., Metra, M., Piepoli, M., Ruschitzka, F., Zamorano, J. L., Rosano, G., & Seferovic, P. (2020). Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 181-195. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1678>
- [41] Ferreira, V. M., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Kramer, C. M., Carbone, I., Sechtem, U., Kindermann, I., Gutberlet, M., Cooper, L. T., Liu, P., & Friedrich, M. G. (2018). Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(24), 3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- [42] Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- [43] Bucciarelli-Ducci, C., Bryant, J., Carr, J., Dyke, C., Elliott, M., Lawton, C. B., Ordovas, K., Plein, S., Powell, A., Raman, S., Technologist Section, & Clinical Practice Committee. (2020, March 25). *SCMR'S COVID-19 Preparedness Toolkit*. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. <https://scmr.org/page/COVID19>
- [44] Fischer, Q., Brillat-Savarin, N., Ducrocq, G., & Ou, P. (2020). Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient. *European Heart Journal. Case Reports*, 4(F11), 1-5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa180>
- [45] Mahmud, E., Dauerman, H. L., Welt, F., Messenger, J. C., Rao, S. V., Grines, C., Mattu, A., Kirtane, A. J., Jauhar, R., Meraj, P., Rokos, I. C., Rumsfeld, J. S., & Henry, T. D. (2020). Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Journal of the American College of Cardiology*, 76(11), 1375-1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>
- [46] Halliday, B. P., Wassall, R., Lota, A. S., Khaliq, Z., Gregson, J., Newsome, S., Jackson, R., Rahneva, T., Wage, R., Smith, G., Venneri, L., Tayal, U., Auger, D., Midwinter, W., Whiffin, N., Rajani, R., Dungu, J. N., Pantazis, A., Cook, S. A., & Ware, J. S. (2019). Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet*, 393(10166), 61-73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)
- [47] Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., de Boer, R. A., Drexler, H., Ben Gal, T., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Anker, M. S., Lainscak, M., Lewis, B. S., McDonagh, T., Metra, M., Milicic, D., Mullens, W., Piepoli, M. F., ... Coats, A. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 21(10), 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1531>
- [48] Lund, L. C., Reilev, M., Hallas, J., Kristensen, K. B., Thomsen, R. W., Christiansen, C. F., Sørensen, H. T., Johansen, N. B., Brun, N. C., Voldstedlund, M., Støvring, H., Thomsen, M. K., Christensen, S., & Pottegård, A. (2020). Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza. *JAMA Network Open*, 3(7), Article e2013880. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13880>
- [49] Li, A., Garcia-Bengochea, Y., Stechel, R., & Azari, B. M. (2020). Management of COVID-19 myopericarditis with reversal of cardiac dysfunction after blunting of cytokine storm: a case report. *European Heart Journal. Case Reports*, 4(F11), 1-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa224>
- [50] (2020, June 16). *Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19*. Oxford University. <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>
- [51] Keller, M. J., Kitsis, E. A., Arora, S., Chen, J. T., Agarwal, S., Ross, M. J., Tomer, Y., & Southern, W. (2020). Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *Journal of Hospital Medicine*, 15(8), 489-493. <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>
- [52] Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Siasos, G. D., Giotaki, S. G., Gargalios, P., Metallidis, S., Sianos, G., Baltagiannis, S., Panagopoulos, P., Doianitis, K., Randou, E., Syrigos, K., Kotanidou, A., Koulouris, N. G., Milionis, H., Sipsas, N., Gogos, C., Tsoukalas, G., Olympios, C. D., ... GRECCO-19 investigators. (2020). Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 3(6), Article e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- [53] Corrales-Medina, V. F., Alvarez, K. N., Weissfeld, L. A., Angus, D. C., Chirinos, J. A., Chang, C. C., Newman, A., Loehr, L., Folsom, A. R., Elkind, M. S., Lyles, M. F., Kronmal, R. A., & Yende, S. (2015). Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*, 313(3), 264-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>