

Сугралиев А. Б.

Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Поражения сердца у больных COVID-19

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – высококонтагиозное вирусное заболевание с развитием острого тяжелого респираторного синдрома, в основе которого лежит развитие выраженного тромбовоспалительного синдрома. По мере увеличения количества больных COVID-19 появились публикации относительно поражения сердца, особенно у пациентов с тяжелыми и критическими формами заболевания. В настоящем обзоре описываются роль рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа в регуляции внедрения вируса, разнообразие поражения сердца, коронарных артерий, а также значение артериальной гипертензии и применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогнозе больных COVID-19.

Ключевые слова	Новая коронавирусная инфекция COVID-19; острое повреждение сердца; миокардит; коронарные тромбозы; сердечная недостаточность
Для цитирования	Sugraliyev A.B. Cardiac Involvement in COVID-19. Kardiologiya. 2021;61(4):15–23. [Russian: Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19. Кардиология. 2021;61(4):15–23]
Автор для переписки	Сугралиев Ахметжан Бегалиевич. E-mail: Asugraliyev@gmail.com

Глобальная пандемия коронавирусной болезни COVID-19 продолжается и сопровождается высоким риском летального исхода [1]. Причиной COVID-19 является новый бета-коронавирус SARS-CoV-2, который относится к группе вирусов с одноцепочечной рибонуклеиновой кислотой (РНК) с белковым выступом на оболочке в виде шипа, названного S-протеином [2].

Естественным резервуаром вируса SARS-CoV-2, по-видимому, служит летучая мышь хризантема [3], однако промежуточный хозяин остается неясным. SARS-CoV-2 обладает высокой вирулентностью с повышенной способностью инфицирования людей в сравнении с предыдущим вирусом SARS. Установлено, что в 1 мл мокроты больных SARS-CoV-2 может содержаться до миллиарда копий РНК вируса, которые сохраняют свою стабильность на пластиковой поверхности и нержавеющей стали в течение 72 ч [4] и обладают гораздо более высоким инфекционным потенциалом в сравнении с вирусом гриппа или предыдущим коронавирусом SARS [5]. Пластиковый материал и нержавеющая сталь широко распространены в быту и в медицинской практике, в частности, они являются составными частями стетоскопа, и могут служить источником инфицирования в быту и среди медицинского персонала.

Передача инфекции происходит в основном путем прямого и косвенного контакта с пациентом, капельным и воздушно-капельным путем. Инкубационный период вируса составляет 2–14 дней (в основном 3–7 дней), в этот период инфицированный человек представляет опасность для окружающих здоровых людей [6]. Впервые вирус SARS-CoV-2 может быть выявлен за 1–2 дня до появления начальных респираторных симптомов. У 90% пациентов с легкой формой заболевания наблюдается ранняя элиминация вируса, что было доказано неоднократными отрицательными результатами теста полимеразной

цепной реакции (ПЦР) на 10-й день от начала заболевания. В то же время у пациентов с тяжелым течением инфекции результаты ПЦР могут оставаться положительными до 17–24 дней, реже до 37 дней [7, 8].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки человеческого организма посредством рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа – АПФ2, который служит для вируса функциональным рецептором (рис. 1, адаптировано по Hoffmann M. и соавт. [13]) [9, 10]. Рецептор АПФ2 является одним из ключевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет важную роль в контроле уровня артериального давления и регуляции водно-электролитного баланса [11]. Как видно из рис. 1, А, вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ-2 для внедрения в организм человека. Связь протеина (S1) вируса с рецептором АПФ2 осуществляется с помощью трансмембранного протеина серина-2 (TMPRSS2), который ускоряет процесс внедрения вируса в альвеолярные эпителиальные клетки легких, где эти рецепторы содержатся в достаточном количестве [12, 13]. В цитоплазме клетки-хозяина геном РНК вируса высвобождается и реплицируется, приводя к образованию нового вирусного генома. В результате образуются везикулы, содержащие вибрионы, которые, проникая в клеточную мембрану, высвобождают вирусы в секрет дыхательных путей. В то же время имеется механизм, препятствующий внедрению вируса в организм, что представлено на рис. 1, Б.

Полагают, что высокая экспрессия рецептора АПФ2 в сердце, сосудистой стенке и перикарде человека и нарушение РААС/АПФ2 посредством вируса SARS-CoV-2 играют важную патогенную роль в повреждении сердца при COVID-19 [14, 15]. Следовательно, возникает необходимость изучения роли артериальной гипертензии

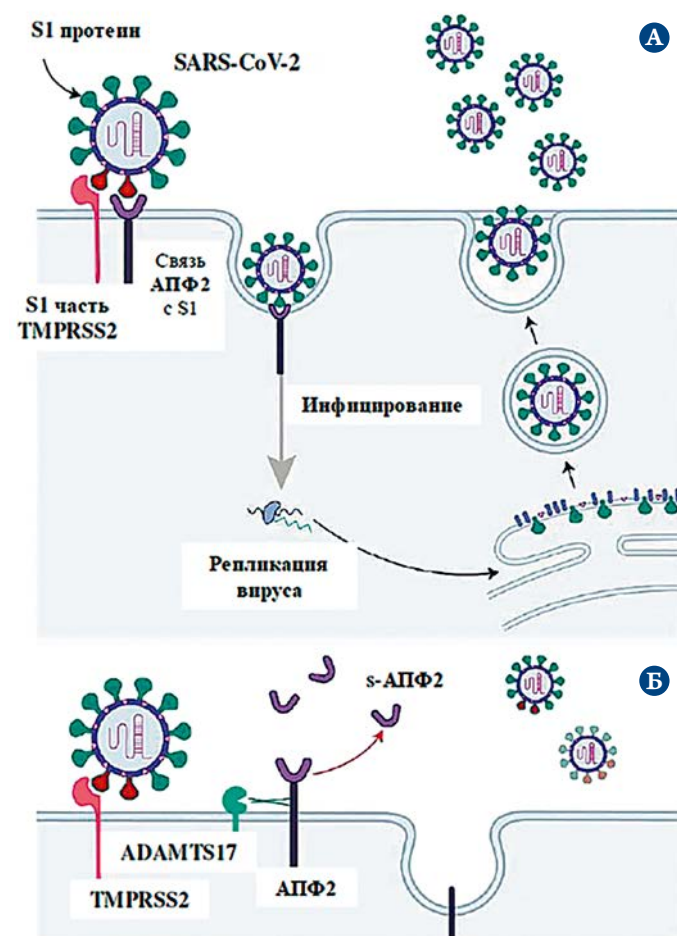
(АГ) и РААС в развитии поражений сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных COVID-19.

Роль АГ и рецептора АПФ2 у больных COVID-19

Первоначальный анализ публикаций показал, что распространенность тяжелой формы COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти у пациентов с АГ несколько выше, чем в популяции пациентов без АГ, в связи с чем и предлагалось выделить АГ как независимый фактор риска (ФР), определяющий степень тяжести течения COVID-19 [8, 16, 17]. В дальнейшем результаты многомерного анализа показали, что мужской пол, возраст ≥ 50 лет, наличие АГ были определены как независимые ФР лечения в стационаре из-за тяжести течения COVID-19 [18]. В то же время необходимо отметить, что у больных АГ имеется большое количество сопутствующих заболеваний, которые влияют на степень тяжести течения COVID-19. В связи с этим в последующих исследованиях, посвященных определению независимых ФР смерти в моделях пропорциональных рисков Кокса с множественными переменными, АГ не была включена в список кандидатов многомерного анализа [18]. Кроме того, результаты одного французского исследования [19] показали, что наличие АГ не влияет на утяжеление течения COVID-19, что потребовало бы применения искусственной вентиляции легких во время пребывания больных в стационаре. Тем не менее предполагается, что АГ может быть независимым ФР тяжелого течения COVID-19 [20, 21]. Однако справедливости ради было бы правильнее интерпретировать высокую распространенность АГ среди пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19, по всей вероятности, как уязвимость именно пожилых людей к воздействию SARS-CoV-2 [20, 22]. В настоящее время нет четких эпидемиологических доказательств, подтверждающих роль АГ как независимого ФР развития тяжелого течения или смерти от инфекции COVID-19 [23]. Поэтому можно согласиться с заключением Центра по контролю и профилактике заболеваний, не включившим АГ в список ФР, влияющих на степень тяжести COVID-19 [24].

Изначально предполагали, что лечение АГ с помощью ингибиторов РААС может усилить связь SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2, способствуя быстрому распространению COVID-19 [25], и, следовательно, использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) может быть вредным для пациентов в плане инфицирования SARS-CoV-2 [26]. Данное предположение основано на результатах экспериментальных данных на животных, которые показали увеличение экспрессии рецепторов АПФ2 в тканях на фоне применения ингибиторов РААС [27]. Однако в настоящее время не существует четких до-

Рисунок 1. Роль рецептора АПФ2 в регуляции внедрения вируса



А – после контакта враждебного протеина (S1) вируса с TMPRSS2 (трансмембранная протеаза серин-2) вирус приобретает способность взаимодействовать с рецептором АПФ2 – это механизм внедрения и репликации вируса; Б – связь рецептора АПФ2 может прерываться с помощью ADAMTS-17 (дезинтегрин и металлопротеиназа-17), продуцирующего растворимый АПФ; этот механизм может ограничить вирусную инвазию.

казательств того, что использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или БРА приводит к увеличению числа рецепторов АПФ2 в тканях человеческого организма [28]. Кроме того, результаты изучения образцов крови показали отсутствие четкой связи между уровнем циркулирующих рецепторов АПФ2 и применением антагонистов РААС [29]. В то же время экспериментальные исследования свидетельствуют, что БРА могут оказывать потенциально защитное влияние от воздействия SARS-CoV-2 [30, 31]. Результаты испанского сравнительного исследования с участием более 12 000 пациентов, получавших различные гипотензивные препараты, показали, что использование ингибиторов АПФ и БРА не увеличивает риск заболеваемости COVID-19, госпитализации в отделение интенсивной терапии и не увеличивает смертность. Поэтому нет необходимости прекращения использова-

ния препаратов данного класса у больных с COVID-19 [32]. Результаты ретроспективного исследования в Ухани (КНР) 1178 госпитализированных пациентов свидетельствуют, что использование ингибиторов АПФ/БРА приводит к уменьшению риска заражения, развития тяжелых осложнений и смертности от COVID-19 [33]. В целом обобщенные данные по влиянию применения ингибиторов АПФ/БРА на смертность от всех причин у пациентов, принимающих и не принимающих ингибиторы АПФ/БРА, показали нейтральные результаты [34, 35]. Это послужило основанием для Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов, Японского общества по артериальной гипертензии, Российского кардиологического общества подтвердить важность дальнейшего применения ингибиторов АПФ/БРА и опасность отмены указанных препаратов у пациентов из группы высокого риска [23, 29, 36–39].

В этом контексте представляют большой интерес результаты первого рандомизированного исследования BRACE CORONA, которые были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов в 2020 г. [40]. В исследование BRACE CORONA были включены 659 пациентов из 29 центров в Бразилии, которые длительно принимали ингибиторы АПФ или БРА и были госпитализированы с COVID-19. Этих пациентов случайным образом распределили в 2 группы – с отменой ингибитора АПФ/БРА на 30 дней и с продолжением приема ингибитора АПФ/БРА. Из исследования были исключены пациенты с нестабильной гемодинамикой, а также принимающие более трех антигипертензивных препаратов и сакубитрил/валсартан.

Первичной конечной точкой было число дней, в течение которых пациенты оставались живыми и были выписаны из больницы к 30-му дню с момента поступления. Результаты показали, что среднее число дней жизни и выписки из больницы составляло 21,9 для пациентов, которые прекратили прием ингибиторов АПФ/БРА, и 22,9 для пациентов, которые продолжали принимать эти препараты. Среднее соотношение дней жизни и выписки из больницы между группами больных, которые прекратили и продолжали прием препаратов, составило 0,95 (95% доверительный интервал – ДИ 0,90–1,01; $p=0,09$). Средняя разница между группами составила 1,1 дня (95% ДИ 2,33–0,17). Доля пациентов, выживших и выписанных из больницы через 30 дней, в группе прекращения приема ингибитора АПФ/БРА составила 91,8% по сравнению с 95% в группе продолжения терапии. Таким образом, результаты исследования BRACE CORONA свидетельствуют, что применение ингибиторов АПФ/БРА не влияет на возможный риск инфицирования и степень тяжести течения COVID-19 [40].

Острое повреждение сердца и миокардит при COVID-19

COVID-19 – это прежде всего респираторное заболевание, однако, согласно последним данным, у пациентов с COVID-19 нередко встречается поражение CCC [1, 41]. Установлено, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 повреждение миокарда, которое оценивается по увеличению уровня высокочувствительного тропонина, сопровождается увеличением смертности [1, 41–44]. Основной причиной повреждения миокарда (миокардита) служит наличие непосредственного проникновения вируса SARS-CoV-2 в сердце, коронарные артерии (КА) [22, 41–45], а также воздействие тяжелой гипоксии, особенно у пациентов с тяжелым ОРДС, ишемия сердца вследствие тромботической обструкции КА, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тахикардия и септическое состояние. Все указанные состояния могут привести к декомпенсации существующей хронической сердечной недостаточности (СН) или развитию острой первичной СН [41–43, 45–47].

Результаты ретроспективного исследования S. Shi и соавт. [47] показали высокую частоту повреждения миокарда у больных с тяжелой формой и у умерших от COVID-19. При этом увеличение уровня С-реактивного белка явилось предиктором повреждения миокарда, повышение уровня высокочувствительного тропонина сопровождалось увеличением риска смерти в стационаре у больных старшей возрастной группы с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), АГ [47].

У больных COVID-19 чаще встречаются миокардиты (реже – в фульминантной форме), что клинически проявляется в виде тяжелой СН со значительным повышением уровня тропонина, мозгового натрийуретического белка (МНУП), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) по типу подъема сегмента ST, экстрасистолической аритмией. При эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца обнаруживаются паттерны увеличения массы миокарда ЛЖ за счет отека в отсутствие признаков поражения в КА [47]. Имеются единичные публикации о развитии инфекционного эндокардита на фоне абсцесса корня аорты с вегетацией и развитием выраженной аортальной регургитации с фатальным исходом для пациента [48] и тяжелого миоперикардита с признаками тампонады сердца [49]. При этом выполнение перикардиоцентеза под контролем ЭхоКГ привело к улучшению гемодинамических показателей с последующим выздоровлением пациента с COVID-19 [49].

S. Kesici и соавт. [50] описали случай быстро развивающегося фульминантного миокардита у 2-летнего мальчика с клинической картиной кардиогенного шока с фатальным исходом. Морфологическое исследование сердца показало наличие вирусного генома в ткани миокарда

с элементами локального воспаления, что свидетельствует о непосредственном повреждении миокарда вирусом при данной патологии. Кроме того, описан случай миокардита с клиническим проявлением кардиомиопатии такоцубо с подъемом сегмента ST, типичной картиной ЭхоКГ в отсутствие поражения КА по данным коронарографии (КГ), но с подтвержденными признаками миокардита по данным эндомикардиальной биопсии в остром периоде COVID-19 [51]. Опубликованы наблюдения типичного синдрома такоцубо со значительным повышением уровня высокочувствительного тропонина с акинезией базальных сегментов и усиленным сокращением среднеапикальных сегментов сердца при повышенном уровне конечного диастолического давления и в отсутствие гемодинамически значимого поражения КА по данным КГ [52, 53]. Эти данные показывают, что люди испытывают огромный стресс во время пандемии, вызванной COVID-19, и это может служить провоцирующим фактором развития синдрома такоцубо у определенных пациентов.

Кроме того, опубликован случай острой СН с признаками кардиогенного шока у 19-летнего пациента спустя 1 мес после перенесенного COVID-19. Результаты эндомикардиальной биопсии показали наличие миокардита с воспалительными инфильтратами, в основном состоящими из лимфоцитов и нейтрофилов, Т-лимфоцитов CD4 без некроза миоцитов. При этом исследование с применением ПЦР миокарда на SARS-CoV-2 и на другие кардиотропные вирусы дало отрицательный результат. Данное клиническое наблюдение свидетельствует о возможности развития замедленного мультисистемного воспалительного синдрома (по типу болезни Кавасаки) с развитием острой СН у молодых пациентов. Характерной особенностью данной патологии является отсроченное проявление клинической картины с развитием мультисистемного воспалительного синдрома с полиорганной недостаточностью, нередко с развитием СН [54].

Кроме мио- и перикардитов описывается единичный случай диффузного аортоартериита с вовлечением в процесс ветвей аорты до бифуркации подвздошной артерии, что указывает на непосредственное воздействие вируса на эндотелий крупных артерий [55].

Довольно частой причиной повышения уровня тропонина у больных COVID-19 являются венозные тромбозы (ВТ), осложненные ТЭЛА. ВТ обнаруживаются у 58% больных по данным аутопсии, тогда как при жизни больных имеются трудности в дифференциальной диагностике между ОРДС и ТЭЛА. При этом у 33% больных ТЭЛА служила непосредственной причиной смерти [56].

Результаты патологоанатомического исследования свидетельствуют о высокой частоте развития локальных множественных тромбозов в легочных артериях как о непосредственной причине смерти больных в отсутствие

признаков ТЭЛА [57]. Эти данные еще раз подтверждают известную концепцию микротромбо-воспалительного обструктивного синдрома при COVID-19 [58, 59].

В литературе опубликован редкий случай протяженного внутрисердечного тромбоза у пациента с COVID-19 на фоне длительного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации. При этом на фоне антикоагулянтной терапии было отмечено полное растворение пролонгированного внутрисердечного тромба [60].

Сочетание ТЭЛА и инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) в результате тромботической окклюзии проксимальной части левой огибающей артерии у пациента с COVID-19 с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2 описали Y. Ueki и соавт. [61]. При этом оптическая когерентная томография выявила тромботические массы на бляшке без явных признаков разрыва бляшки, что указывает на высокую вероятность участия данной инфекции в формировании коронарного тромбоза как причины развития ИМ [61].

Кроме того, описан случай развития ИМпST в результате многососудистого коронарного тромбоза у пациента с COVID-19 через 1 нед после успешного лечения пневмонии [62]. При КГ были обнаружены тромботическая окклюзия проксимальной части правой КА (ПКА) и неокклюзирующий тромботический дефект в среднем сегменте передней нисходящей артерии (ПНА), что потребовало аспирации тромба из ПКА с имплантацией стентов в необходимые зоны указанных артерий [62].

Многососудистая спонтанная диссекция КА (СДКА) 2А типа нескольких ветвей ПНА и ПКА как причина ИМ нижнебоковой и верхушечной стенки ЛЖ неатеросклеротического характера описана у пациента на 18-й день с момента клинических признаков COVID-19 [63]. Диагноз многососудистой СДКА 2А типа был установлен во время КГ. В таких случаях приемлемой тактикой является оптимальная медикаментозная терапия без применения интервенционных методов [63].

Таким образом, анализ опубликованной литературы, посвященной проблеме поражения сердца у находящихся в критическом состоянии и умерших больных, свидетельствует о широком спектре поражения сердца, КА и аорты с наличием выраженного воспалительного и тромботического синдромов. При этом у больных COVID-19 непосредственное поражение сердца прежде всего проявляется миокардитом, тромбозом КА, реже с СДКА, что клинически проявляется развитием острой СН, ИМ. Случаи развития синдрома такоцубо у больных COVID-19 указывают на важную роль стресса как провоцирующего фактора в развитии данного синдрома у пациентов особой категории. Кроме того, нельзя отрицать важную роль тяжелого респираторного синдрома, ло-

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓26%

Снижает риск СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН*⁴

УДОБСТВО:



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН⁵**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ФОРСИГА (FORSIGA)®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ДАПАГЛИФЛОЗИН. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА.** в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинации метформина с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндиолами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) экстендированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинации метформина с метформин, при целесобразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.** **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа»; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показанию «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** незначительная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение значений гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Полный обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД более 1500 пациентов получали препарат дапаглифлозин. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипонатриемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР отмечавшиеся в плацебо-контролируемых исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипонатриемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто — снижение ОЦК, жажда, редко — диабетический кетоацидоз (при применении при СД). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — экземеформный отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — диурез, полиурия; нечасто — нектрия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значений гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСН¹Ф¹ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

* Включая нежелательные обращения по причине СН. # Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследованиях DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurray JJV et al., Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

5. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scsdi.ru/content/Guidelines/2020/Chronic_heart_failure_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» 123117, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОКД». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-8650. Дата одобрения: 14.10.2020. Дата истечения: 13.10.2022.

кального тромбоза в легочных артериях, ТЭЛА в повреждении сердца у больных COVID-19.

Роль методов визуализации в диагностике поражения сердца при COVID-19

Результаты ЭхоКГ у госпитализированных больных COVID-19

С целью лучшего понимания изменений сердца и выявления фенотипа больных, которым необходимо выполнение ЭхоКГ, проведено глобальное ЭхоКГ on-line исследование у пациентов с COVID-19, разработанное Европейской ассоциацией визуализации ССС [64]. ЭхоКГ проводили пациентам с подозрением на право- и левожелудочковую СН, с ИМпST по результатам ЭКГ, с увеличением уровня тропонина или МНУП, с тампонадой сердца, развитием кардиогенного шока, а также при желудочковой аритмии. У 54% обследованных отмечались тяжелые клинические проявления COVID-19, однако только у 19% больных подтверждалось наличие пневмонии. Среди обследованных пациентов у 26% были установленные ранее заболевания сердца, из них у 14% – ишемическая болезнь сердца, у 9% – СН, у 7% – клапанные пороки сердца. Кроме того, у 37% больных имелась АГ, у 19% – сахарный диабет. У 60% больных ЭхоКГ проводилась в отделениях интенсивной терапии. Результаты исследования 1216 больных показали нарушение функции ЛЖ у 479 (39%), признаки нового ИМ – у 36 (3%), миокардита – у 35 (3%), кардиомиопатии такоцубо – у 19 (2%). Поражение ЛЖ классифицировалось как легкое у 17%, умеренное – у 12% и тяжелое – у 9% пациентов. Нарушение функции правого желудочка (ПЖ) выявлено у 397 (33%) пациентов, при этом в легкой и умеренной степени у 19%, в тяжелой – у 6%. Дилатация ПЖ отмечалась у 15% пациентов, увеличение давления в легочной артерии – у 8% и D-образная конфигурация ЛЖ – у 4% обследованных пациентов. Реже встречались признаки тампонады сердца и эндокардит. Тяжелая форма бивентрикулярной дисфункции отмечена у 15% больных [64].

Эхокардиографические изменения у пациентов с COVID-19 без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе на госпитальном этапе

Показаниями к проведению ЭхоКГ у больных без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе послужили высокая клиническая вероятность левожелудочковой СН у 35% пациентов, правожелудочковой СН – у 23%, увеличение концентрации кардиоспецифических биомаркеров у 23% пациентов. ЭхоКГ выявила у 25% пациентов нарушения функции ЛЖ и несколько больше, т.е. у каждого третьего больного – признаки дисфункции ПЖ. В целом по данным ЭхоКГ у каждого восьмого (13%) обследованного пациента с COVID-19 без ранее

существовавшего ССЗ имелась тяжелая дисфункция желудочков сердца [64].

Таким образом, результаты ЭхоКГ с участием 1216 пациентов из 69 стран, 6 континентов показывают наличие нарушения функции обоих желудочков у 50% обследованных с COVID-19. При этом тяжелые формы нарушения функции желудочков выявлялись у 1 из 7 обследованных пациентов. У большинства пациентов имелись паттерны неспецифической желудочковой дисфункции, реже – развитие нового ИМ, миокардита и кардиомиопатии такоцубо. Кроме того, результаты ЭхоКГ позволили изменить тактику ведения пациентов в 1/3 случаев, включая коррекцию лечения, например выполнение перикардиоцентеза, назначение специфической терапии СН, ТЭЛА и острого коронарного синдрома в условиях отделения интенсивной терапии [64].

Сложная логистика, связанная с выполнением ЭхоКГ у пациентов с COVID-19, и очень высокий риск передачи инфекции требуют тщательного отбора пациентов для проведения исследования [65]. Поэтому нет необходимости в проведении ЭхоКГ всем пациентам с COVID-19. Более того, пациенты должны иметь определенные клинические показания, которые описывались выше.

В настоящее время продолжается Европейский регистр CAPACITY-COVID [66], цель которого – определение роли ССЗ у больных COVID-19 посредством стандартизированного крупномасштабного сбора данных с визуализацией сердца с помощью ЭхоКГ и МРТ после выздоровления от COVID-19. До получения результатов Европейского регистра большой интерес вызывают данные, касающиеся поражения сердца, выявленные с помощью МРТ у когорты больных, которые недавно перенесли COVID-19.

Оценка поражения сердца в амбулаторных условиях после выписки пациентов из стационара

V. Puntmann и соавт. [67] опубликовали результаты МРТ поражения сердца в амбулаторных условиях у 100 пациентов, которые перенесли тяжелый респираторный синдром на фоне COVID-19. Из общего числа участников 67 получали лечение в амбулаторных условиях, а 33 находились на стационарном лечении в остром периоде заболевания. Среднее время между установленным диагнозом COVID-19 и проведением МРТ сердца составило 71 день (64–92 дня). У 71% больных было выявлено увеличение уровня высокочувствительного тропонина, свидетельствующее о повреждении сердца. При МРТ сердца отмечались увеличение объема и массы ЛЖ и низкая фракция выброса обоих желудочков. Кроме того, у 78 пациентов, реконвалесцентов COVID-19, МРТ сердца выявила патологические изменения в виде повышенных сигналов при нативных T1 (n=73) и T2 (n=60) взвешенных изображе-

ниях, позднее контрастирование миокарда гадолинием ($n=32$) и перикардальное контрастирование ($n=22$). При этом признаки миокардита выявлены у 60 пациентов вне зависимости от наличия сопутствующей патологии, тяжести течения заболевания COVID-19, а также времени с момента постановки диагноза [67]. Таким образом, МРТ сердца реконвалесцентов COVID-19 показало высокую частоту поражения миокарда у 78 пациентов через 2 мес после купирования острого респираторного синдрома. Представленные данные указывают на необходимость дальнейших исследований воздействия новой коронавирусной инфекции на ССС в долгосрочной перспективе.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы, посвященных проблеме поражения сердца у больных COVID-19, показывает достаточно высокую частоту повреждения миокарда, особенно у больных с тяжелыми формами заболевания и у умерших. При этом поражения сердца у больных COVID-19 характеризуются широким спектром клинических проявлений с развитием миокардита различной степени выраженности, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, возможно, в результате непосредственного внедрения вируса через рецепторы ан-

гиотензинпревращающего фермента 2-го типа, которые расположены в сердце и коронарных артериях. В то же время повреждения сердца у больных COVID-19 могут возникать вторично в результате тяжелого поражения легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, в генезе которого играет роль формирование тромбозов непосредственно в легочных артериях в результате повреждения эндотелия и различных иммунных механизмов, включая «цитокиновый шторм». Кроме того, повреждения сердца с развитием острой правожелудочковой недостаточности могут возникать в результате венозных тромбозов с развитием тромбоэмболии легочной артерии. Среди методов визуализации эхокардиография является простым и надежным методом диагностики поражения сердца у больных COVID-19. Высокая частота поражения сердца после выписки из стационара, по данным магнитно-резонансной томографии, указывает на необходимость дальнейшего изучения состояния сердца на всех этапах лечения, в том числе после выписки из стационара, с помощью эхокардиографии и других доступных методов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1564–7. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
- Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;92:214–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.050
- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364–74. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–8. DOI: 10.1126/science.abb2762
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1–7). *Physiological Reviews*. 2018;98(1):505–53. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4. DOI: 10.1038/nature02145
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virologica Sinica*. 2020;35(3):256–8. DOI: 10.1007/s12250-020-00205-6
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203(2):631–7. DOI: 10.1002/path.1570
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):533–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

18. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Critical Care*. 2020;24(1):108. DOI: 10.1186/s13054-020-2833-7
19. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
20. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
21. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392–8. DOI: 10.2337/dc20-0576
22. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
23. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshida S, Ichihara A, Ishimitsu T et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertension Research*. 2020;43(10):1028–46. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0
24. Centers for Disease Control and Prevention. People at Increased Risk for Severe Illness. 2020. [Internet] Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
25. Williams B, Zhang Y. Hypertension, renin–angiotensin–aldosterone system inhibition, and COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10238):1671–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31131-4
26. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart Journal*. 2020;41(19):1801–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235
27. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Talant EA et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
28. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II Mediates Angiotensin Converting Enzyme Type 2 Internalization and Degradation Through an Angiotensin II Type I Receptor-Dependent Mechanism. *Hypertension*. 2014;64(6):1368–75. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743
29. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653–9. DOI: 10.1056/NEJMs2005760
30. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382–5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
31. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020;43(3):219–22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016
32. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*. 2020;395(10238):1705–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8
33. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):825–30. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624
34. Mancina G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2431–40. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
35. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Kevin O, Pickles A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(6):967–74. DOI: 10.1002/ehfj.1924
36. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation Research*. 2020;126(12):1671–81. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
37. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Av. at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. 2020.
38. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020. [Internet] Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
39. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129–48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
40. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—The BRACE CORONA Trial. *American Heart Journal*. 2020;226:49–59. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.05.002
41. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 10 June 2020. Av. at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
42. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
43. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
44. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21(7):709–14. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa136
45. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):819–24. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
46. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart—Is Heart Failure the Next Chapter? *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1216–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3575
47. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2070–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa408
48. Toth E, Dancy L, Amin-Youssef G, Papachristidis A, Dworakowski R. Collateral implications of the COVID-19 pandemic: belated presentation of infective endocarditis in a young patient. *European Heart Journal*. 2020;41(45):4365. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa633

49. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2130. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa253
50. Kesici S, Aykan HH, Orhan D, Bayrakci B. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *European Heart Journal*. 2020;41(31):3021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa515
51. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
52. Solano-López J, Sánchez-Recalde A, Zamorano JL. SARS-CoV-2, a novel virus with an unusual cardiac feature: inverted takotsubo syndrome. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa390
53. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri J-R, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1860. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa306
54. Bonnet M, Champagnac A, Lantelme P, Harbaoui B. Endomyocardial biopsy findings in Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2. *European Heart Journal*. 2020;41(39):3863–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa588
55. Shergill S, Davies J, Bloomfield J. Florid aortitis following SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(44):4286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa635
56. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):268–77. DOI: 10.7326/M20-2003
57. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(5):350–61. DOI: 10.7326/M20-2566
58. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation*. 2020;22(2):95–7. PMID: 32294809
59. Sugraliyev A.B., Cirillo P. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome. Prevention of venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Medicine (Almaty)*. 2020;3–4:2–7. [Russian: Сугралиев А.Б, Cirillo P. Тромбо-воспалительный обструктивный синдром при COVID-19. Место и роль антикоагулянтной терапии в лечении COVID-19. Медицина (Алматы). 2020;3-4:2-7]
60. Hu D, Liu K, Li B, Hu Z. Large intracardiac thrombus in a COVID-19 patient treated with prolonged extracorporeal membrane oxygenation implantation. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3104–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa524
61. Ueki Y, Otsuka T, Windecker S, Räber L. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399
62. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubin S, Bastos-Fernandez G, Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa393
63. Fernandez Gasso L, Maneiro Melon NM, Sarnago Cebada F, Solis J, Garcia Tejada J. Multivessel spontaneous coronary artery dissection presenting in a patient with severe acute SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3100–1. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa400
64. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21(9):949–58. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
65. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020;21(6):592–8. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa072
66. Linschoten M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1795–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa280
67. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557