

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА КАК ОДИН ИЗ СИНДРОМОВ COVID-19 ИНФЕКЦИИ

Мурейко Е. А., Калиберденко В. Б.

Кафедра внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Калиберденко Виталий Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru

For correspondence: Vitalii B. Kaliberdenko, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No.2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru

Information about authors:

Mureyko E. A., <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>

Kaliberdenko V. B., <https://orcid.org/0000-0003-1693-3190>

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наиболее острой и серьезной проблемой во всем мире является пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией. Известно, что вирус повреждает альвеолы легких, вызывая пневмонию и/или острый респираторный дистресс синдром. Однако, не только легкие являются мишенью поражения SARS-CoV-2. В статье представлен обзор случаев поражения сердца при COVID-19 инфекции. Нами были изучены зарубежные и отечественные научные публикации, касающиеся случаев поражения сердечно-сосудистой системы в целом, и сердца в частности. Изучение, анализ и обзор данных проводился в период с декабря 2019 года по июнь 2020 года. Научные работы по данной теме были найдены на таких платформах, как PubMed, Europe PubMed Central, Elsevier Science Direct, Elsevier Open Science, Springer Open, Bielefeld Academic Search Engine и Научная электронная библиотека eLibrary.ru.

Ключевые слова: COVID-19, поражение сердца, тропонин, миоглобин, NT-proBNP, COVID-19 инфекция, SARS-CoV-2.

HEART DAMAGE AS ONE OF THE SYNDROMES OF COVID-19 INFECTION

Mureyko E. A., Kaliberdenko V. B.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Currently, pandemic caused by coronavirus infection is the most acute and serious problem in the world. It's known that the virus damage's the alveocytes of the lungs, causing pneumonia and / or acute respiratory distress syndrome. However, it is not only the lungs are targeted by SARS-CoV-2. The article provides an overview of cases of heart damage in sick sufferers COVID-19 infection. We have studied foreign and domestic scientific publications concerning cases of damage to the cardiovascular system in general, and the heart in particular. The study, analysis and review of the data was carried out from December 2019 to June 2020. Scientific papers on this topic have been found on platforms such as PubMed, Europe PubMed Central, Elsevier Science Direct, Elsevier Open Science, Springer Open, Bielefeld Academic Search Engine, and Scientific electronic library eLibrary.ru.

Key words: COVID-19, heart damage, troponin, myoglobin, NT-proBNP, COVID-19 infection, SARS-CoV-2.

В настоящее время (17.07.20), пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией, насчитывает 13,8 млн подтвержденных случаев, 7,72 млн выздоровевших и 590 тыс. умерших во всем мире [1]. Причиной нынешней пандемии является новый вирус рода Betacoronavirus, названный 2019-nCoV, впоследствии получивший название SARS-CoV-2. Международным комитетом по таксономии вирусов. Известно, что коронавирус вызывает диффузное повреждение альвеол, что приводит к вирусной пневмонии или острому респираторному дистресс синдрому. Однако, это далеко не все формы проявления заболевания [2; 3; 36]. Этот обзор направлен на изучение случаев поражения сердца пациентов с COVID-19. Нами было отмечено, что из всех поражений сердечно-сосудистой системы,

наибольшее количество публикаций, посвящены именно острому повреждению миокарда.

Данная патология может возникнуть в результате любого из следующих механизмов: прямого повреждения сердечной мышцы, системного воспаления, несоответствия потребности кислорода в миокарде, ишемии, гипоксии, а также в результате ятрогенных причин. Некоторые исследователи считают, что механизм острого повреждения миокарда, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, может быть связан с ангиотензином 2 (Ang2). Ангиотензин 2 широко экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, и, следовательно, сигнальные пути, связанные с Ang2, также могут играть роль в повреждении сердца. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда

включают шторм цитокинов, вызванный дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, а также респираторную дисфункцию и гипоксемию, вызванную COVID-19, что приводит к повреждению клеток миокарда [4].

Было обнаружено, что SARS-2-S имеет 76% идентичность аминокислот с SARS-S и оба задействуют ACE2 и используют клеточную сериновую протеазу TMPRSS2 для примирования белка S для входа в клетку-хозяина [5]. Интересно, что инъекция белка SARS-CoV мышам усугубляла острую легочную недостаточность *in vivo* и ослаблялась блокированием пути ренин-ангиотензин [6]. Также следует отметить, что TMPRSS2 высоко экспрессируется в легких и почках, но присутствует в сердце и кровеносных сосудах только от низкого до умеренного уровня, что указывает на другие механизмы повреждения последних систем органов [7]. Наконец, количество вирусной нагрузки при SARS-CoV-2-инфекции коррелирует с тяжестью заболевания, причем более высокие вирусные нагрузки при проявлении коррелируют с худшими исходами заболевания [8]. Это исследование подчеркивает потенциальную важность прямой вирусной токсичности в патогенезе инфекций COVID-19. В дополнение к прямому повреждению, вызываемому вирусом, также высказывались предположения об ишемическом эффекте, либо в форме востребованной ишемии вследствие патологии легких, либо прямой токсичности вируса на макро- или микрососудистом уровне. Было высказано предположение, что, поскольку ACE2 экспрессируется на эндотелии, он может индуцировать выделение эндотелия и дисфункцию, способствуя повреждению сосудов, местному воспалению и выработке прокоагулянтных факторов, предрасполагающих к тромбозу, аналогично увеличению инфарктов миокарда, наблюдаемых после инфекций гриппа [9; 10]. В дополнение к эндотелиальному воспалению и дисфункции, у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 было отмечено увеличение частоты аномальных параметров коагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) [11; 12], способствуя риску тромбоза и ишемических событий, которые могут повредить миокард.

В настоящее время имеется большой интерес к получению патологических образцов от пациентов с заметно повышенным тропонином и фульминантным миокардитом для оценки повреждения миокарда, вызванного лимфоцитами, при инфекции SARS-CoV-2. Хотя никаких доказательств прямой лимфоцитарной инфильтрации миокарда не существует, нарушение регуляции Т-клеток может, вероятно, способствовать цитокиновому шторму и повреждению многих органов в условиях коронарусной инфекции [17; 21].

Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 150 пациентов подтвердило, что маркеры воспаления, включая повышенный ферритин (в среднем 1297,6 нг / мл у умерших, против 614,0 нг / мл у выживших, $p < 0,001$) и IL-6 ($p < 0,0001$) были связаны с более тяжелой инфекцией COVID-19, предполагая, что системное воспаление может быть существенным фактором повреждения многих органов [20; 21]. Отдельная группа также сообщила, что сывороточные цитокины IL-2R, IL-6, IL-10 и TNF- α повышены у пациентов с тяжелым течением инфекции [22]. Такое системное высвобождение цитокинов, характеризующееся повышенным уровнем IL-2, IL-6, IL-10, GCSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1- α и TNF- α , вероятно, способствует повреждению сердца в ситуации аналогичной кардиотоксичности при регулировании химерного рецептора антигена Т-клеточной терапии [16; 23].

Поиск литературы проводился с использованием поисковых систем PubMed и Google для поиска оригинальных и обзорных статей, рекомендаций профессиональных сообществ и комментариев экспертов, опубликованных после начала нынешней пандемии COVID-19. Поисковые термины «COVID-19» и «коронавирус» «ковид 19», «поражение сердца», «troponin», «creatin kinase-MB fraction», «myoglobin», «NT-proBNP», «COVID-19 infection», «HCoV», «SARS-CoV-2», «COVID». использовались в сочетании с «сердечными», «сердечно-сосудистыми», «аритмией», «инфарктом миокарда», «тропонином» и «сердечной недостаточностью».

Отчеты из Китая и Италии [13] показали, что COVID-2019 может вызывать молниеносный миокардит даже без симптомов и признаков интерстициальной пневмонии [15]. Но все еще неясно, является ли острая травма сердца распространенной и связана ли она со смертью. Таким образом, мы предприняли системный поиск литературы для выявления повреждений сердца у людей, инфицированных COVID-2019.

В изученных нами исследованиях было включено 28 научных публикаций, отражающих 4189 подтвержденных пациентов, инфицированных COVID-19. Более тяжелая инфекция COVID-19 ассоциируется с более высоким средним тропонином (SMD 0,53, 95% ДИ от 0,30 до 0,75, $p < 0,001$), с аналогичной тенденцией для креатинкиназы-MB, миоглобина и NT-proBNP. Острое повреждение сердца чаще встречалось у лиц с тяжелыми по сравнению с более легким заболеванием (отношение риска 5,99, 3,04 до 11,80; $p < 0,001$) [14]. Также COVID-19-связанный повреждение сердца связано с более высокой смертностью (суммарный коэффициент риска 3,85; 2,13–6,96; $p < 0,001$) [25].

В ряде отчетов сообщалось о связи острого повреждения сердца со смертью, а так же о динамиче-

ческих изменениях биомаркеров сердца во время госпитализации [28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35].

Были получены данные, что повреждение миокарда, связанное с SARS-CoV-2, произошло у 5 из первых 41 пациентов с диагнозом COVID-19 в Ухани, что в основном проявлялось в повышении высокочувствительных уровней сердечного тропонина I (hs-cTnI) (> 28 пг / мл) [3]. В этом исследовании четверо из пяти пациентов с повреждением миокарда были помещены в отделение интенсивной терапии, что указывает на серьезный характер повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 [27]. Так же, отмечается, что уровни артериального давления были значительно выше у пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов, не получавших лечение в отделении интенсивной терапии (среднее систолическое артериальное давление 145 мм рт. ст. против 122 мм рт. ст.; $p < 0,001$) [4].

В другом сообщении о 138 пациентах с COVID-19 в Ухани 36 пациентов с тяжелыми симптомами проходили лечение в отделении интенсивной терапии [24]. Отметили, что острые травмы сердца, шок и аритмии присутствовали у 7,2%, 8,7% и 16,7% пациентов, соответственно, с более высокой распространенностью среди пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Уровни биомаркеров повреждения миокарда были значительно выше у пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов, не получавших лечение в отделении интенсивной терапии (средний уровень креатинкиназы (CK) -MB 18 Ед / л против 14 Ед / л, $P < 0,001$; уровень hs-cTnI 11,0 пг / мл против 5,1 пг / мл, $p = 0,004$), что говорит о том, что у пациентов с тяжелым течением инфекции часто возникают осложнения, связанные с острым повреждением миокарда [24]. Кроме того, среди подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2, зарегистрированных Национальной комиссией здравоохранения Китая (НКС), некоторые пациенты впервые обратились к врачу из-за сердечно-сосудистых симптомов. Пациенты жаловались на учащенное сердцебиение, сжимающие боли за грудиной, а не на лихорадку и кашель и другие типичные для короновиральной инфекции симптомы. Позднее у них был диагностирован COVID-19 [37]. Среди умерших от COVID-19, о которых сообщило НКС, у 11,8% пациентов, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, обнаружили значительные повреждения сердца с повышенным уровнем cTnI или остановкой сердца во время госпитализации [26].

Общая частота острых повреждений сердца была переменной, но примерно у 8–12% подтвержденных случаев коронавирусной инфекции, развивается значительное повышение уровня cTnI [41]. В вышеупомянутом метаанализе китайских ис-

следований [37] сообщалось о 8% случаев острого повреждения сердца, тогда как в другом исследовании, включающем только тех пациентов, которые имели определенный исход (смерть или выписка из больницы), сообщалось о 17% случаев повышения cTnI [38]. Независимо от фактической заболеваемости, острое повреждение сердца постоянно показывало сильный прогностический маркер у пациентов с COVID-19 [38; 39; 40].

Ни в одном исследовании не описана частота инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при COVID-19, но, по-видимому, он низкий. В исследовании, проведенном Shi et al., была оценена одноцентровая когорта 416 пациентов госпитализированных в связи с COVID-19, исследователями было установлено, что hs-cTnI > 99 -м перцентилем при поступлении присутствовало в 19,7% со средним значением 0,19 (0,08–1,12) мкг / л в данной группе [42].

По сравнению с теми, у кого не было поражений сердца, пациентам с поражениями сердца требовалась больше неинвазивная вентиляция (46,3% против 3,9%; $P < 0,001$) и инвазивная механическая вентиляция (22,0% против 4,2%; $P < 0,001$), а также была отмечена более высокая смертность (51,2% против 4,5%; $P < 0,001$) [24].

В другом небольшом отчете Хуан и др. продемонстрировали, что SARS-CoV-2 ассоциированы повреждения миокарда произошли у 5 из 41 пациента, и это выражалось в повышении уровня hs-cTnI (> 28 пг / мл) [4]. Среди этих пяти пациентов четверо находились в отделении интенсивной терапии, что указывает на тяжелый характер повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 [4]. В исследовании, проведенном Guo и др. у 187 пациентов с SARS-CoV-2 стратифицированы по уровню тропонина, который был повышен в 27,8%. Во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т (TnT) чаще развивались такие осложнения, как острый респираторный дистресс синдром (57,7% против 11,9%), злокачественные опухоли (11,5% против 5,2%), острая коагулопатия (65,8% против 20,0%) и острое почечное повреждение (36,8% против 4,7%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем TnT. Но самое впечатляющее наблюдение заключается в том, что смертность была заметно выше у пациентов с повышенным уровнем TnT в плазме, чем у пациентов с нормальным уровнем TnT (59,6% против 8,9%) [35].

В отличие от вышеупомянутых исследований Zhou et al., сравнивающих выживших и умерших в когорте из 191 пациента из двух больницы в Ухане обнаружили, что, несмотря на более частые повышения уровня тропонина в группе не выжившие (46% против 1%; $P < 0,001$), hs-cTnI > 28 пг / мл не были связаны со смертностью в многомерном ана-

лизе [4; 5; 6]. Кроме того, высокая распространенность ранее существовавшего кардио-метаболического заболевания была отмечена среди пациентов с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [34; 43], а у пациентов с имевшимися ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями риск смерти от COVID-19 увеличивался [21]. В частности, общие показатели летальности от COVID-19 составляют 10,5% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 7,3% у пациентов с диабетом и 6,0% у пациентов с артериальной гипертензией, что выше, чем коэффициент смертности от 3–4%, наблюдаемый в мире для пациентов без этих сопутствующих заболеваний [44; 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение миокарда, проявляющееся в повышении уровня тропонина в сыворотке, было описано у многих пациентов, инфицированных COVID-19, и смертность была связана с увеличением уровней тропонина > 99-го перцентиля от верхнего предела нормы, а также с электрокардиографическими и эхокардиографическими отклонениями. В изученных нами исследованиях такое повышение встречалось в среднем 8–12%. Кроме того, сообщалось о более редких проявлениях молниеносного миокардита с заметно повышенным уровнем тропонина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационные ресурсы Министерства здравоохранения РФ для мониторинга эпидемиологической обстановки по COVID-19. Доступно по: <https://covid19.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 05.10.2020.
2. Временные методические рекомендации диагностика, профилактика коронавирусной новой лечение и 19-covid инфекции [архив] Доступно по: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
3. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения 27 июня 2020 [архив]. Доступно по: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. 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., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang

R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

5. Fang L., Wenhui L., Michael F., Stephen C.H. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95;10(10):1361–2. doi:10.1126/SCIENCE.1116480.

6. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J. M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. doi: 10.1038/nm1267.

7. Vaarala M. H., Porvari K. S., Kellokumpu S., Kyllönen A. P., Vihko P. T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *Journal of Pathology*. 2001;193(1):134–40. doi:10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::AID-PATH743>3.0.CO;2-T.

8. Liu Y., Yan L., Wan L., Xiang T., Le A., Liu J., Peiris J. S., Poon L. M., Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 2020(20):2019–20. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2

9. Kwong J. C. , Schwartz K. L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N. S. , Karnauchow T., Katz K., Ko D. T., McGeer A. J., McNally D., Richardson D. C., Rosella L. C., Simor A., Smieja M., Zahariadis G., Gubbay J. B. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2538–41. doi:10.1056/NEJMoa1702090.

10. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J., Hubbard R., Farrington P. Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611–8. doi:10.1056/NEJMoa041747.

11. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Nigoghossian C. D., Zidar D. A., Haythe J., Brodie D., Beckman J. A, Kirtane A. J., Stone G. W., Krumholz H. M., Parikh S. A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352–2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.

12. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; 1–4. doi:10.1111/jth.14768.

13. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin Hongde. *European Heart Journal*. 2020;1307800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.
14. Chen C., Zhou Y., Wen Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;10–2. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
15. Zeng J.H., Liu Y., Yuan J., Wang F., Wu W., Li J., Wang L., Gao H., Wang Y., Dong C., Li Y., Xie X., Feng C., Liu L. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020;10:1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
16. Luo W., Yu H., Gou J., Li X., Sun Y., Li J. Clinical pathology of critical patient with coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pre- Prints*. 2020;1–14.
17. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cellular & Molecular Immunology*. 2004;1(2):119–22.
18. Wang Y.D., Sin Wan-Yee Fion, Xu Guo-Bing, Yang Huang-Hua, Yong X. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *Journal of Virology*. 2004;78(14):7861. doi:10.1128/JVI.78.11.5612–5618.
19. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Saudi Medicine*. 2016;36(1):78–80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78.
20. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
21. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;6736(20):19–20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
22. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020; 1;130 (5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244.
23. Alvi R.M., Frigault M. J., Fradley M. G., Jain M. D., Mahmood S. S., Awadalla M., Lee D. H., Zlotoff D. A., Zhang L., Drobni Z. D., Malek Z. O., Bassily E., Isaac R., Ismail-Khan R., Mulligan C. P., Banerji D., Lazaryan A., Shah B. D., Rokicki A., Raje N., Chavez J. C., Abramson J., Locke F. L. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(25):3099–108. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.038.
24. 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. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;7;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
25. Jing-Wei Li, Han Tian-Wen, Woodward M., Anderson C. S., Zhou H., Chen Yun-Dai, Neal B. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 16;S0033-0620 (20)30080-3. doi:10.1016 / j. pcard.2020.04.008.
26. Ying-Ying Zheng, Ma Yi-Tong, Jin-Ying Zhang, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
27. Adriano N.C., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31 (5):1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479.
28. Yang X., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
29. He X.W., Lai J. S., Cheng J., Wang M. W., Liu Y. J., Xiao Z. C., Xu C., Li S. S., Zeng H. S. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48,E011. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
30. 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. 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):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
31. Fu L., Fei J., Xiang Hui-Xian, Xiang Y., Tan Zhu-Xia , Li Meng-Die, Liu Fang-Fang, Liu Hong-Yan, Zheng L., Li Y. Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.13.20035329
32. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
33. Zhang F., Zhang F., Yang D., Li J., Gao P., Chen T., Cheng Z., Cheng K., Fang Q., Pan W., Fan H., Wu Y.,

- Li L., Fang Y., Liu J., Tian G., He L. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: a single center retrospective cohort study. *MedRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040121
34. Liu Y., Li J., Liu D., Song H., Chen C. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirusinfected patients with cardiac injury. *MedRxiv*; 2020. doi:10.1101/2020.03.11.20030957
35. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
36. Liu J., Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *SSRN Pre-Print*. doi:10.2139/ssrn.3541147
37. 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. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):1-6. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
38. Stroup D.F., Berlin J. A., Morton S. C., Olkin I., Williamson G. D., Rennie D., Moher D., Becker B. J., Sipe T., Thacker A. S. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
39. Rothman K.J., Greenland S, Lash T.L. *Modern epidemiology*. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2008.
40. Cai Q., Huang D., Ou P. 2019-nCoV pneumonia in a normal work infectious diseases hospital besides Hubei Province, China. doi:10.2139/ssrn.3542163
41. Lu H., Lu H., Ai J., Shen Y., Li Y., Li T., Zhou X., Zhang H. Zhang Q. Ling Y., Wang S., Qu H., Gao Y., Li Y., Zhu D., Zhu H., Tian R., Zeng M. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned formetropolis epidemics prevention. *MedRxiv Pre-Print*; 2020. doi:10.1101/2020.02.19.20025031.
42. 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. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;25;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
43. Zheng Y-Y., Ma Yi-Tong, Zhang Jin-Ying, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. 17 (5): 1-2 doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Kulanthaivel S., Kaliberdenko V.B., Balasundaram K., Shterenish M.V., Scarpellini E., Abenavoli L. Tocilizumab in SARS-COV-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm; a Narrative review. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2020 Sep 17. Epub ahead of print. doi:10.2174/1574887115666200917110954. PMID.
45. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;2019:3– 6.

REFERENCES

1. Information resources of the Ministry of Health of the Russian Federation for monitoring the epidemiological situation for COVID-19. Available at: <https://covid19.rosminzdrav.ru/>
2. Interim guidelines for diagnosis, prevention of novel coronavirus treatment and 19-covid infection [archive] Available at: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
3. The name of the disease caused by the coronavirus (COVID-19) and the viral pathogen. World Health Organization. [archive] Available at: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-i](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-i)
4. 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., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Fang L., Wenhui L., Michael F., Stephen C.H. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95;10(10):1361–2. DOI:10.1126/SCIENCE.1116480
6. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J. M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. doi:10.1038/nm1267.
7. Vaarala M. H., Porvari K. S., Kellokumpu S., Kyllönen A. P., Vihko P. T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *Journal of Pathology*. 2001;193(1):134–40.

- doi: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH743>3.0.CO;2-T.
8. Liu Y., Yan L., Wan L., Xiang T., Le A., Liu J., Peiris J. S., Poon L. M., Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 2020(20):2019–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
 9. Kwong J. C., Schwartz K. L., Campitelli M. A., Chung H., Crowcroft N. S., Karnauchow T., Katz K., Ko D. T., McGeer A. J., McNally D., Richardson D. C., Rosella L. C., Simor A., Smieja M., Zahariadis G., Gubbay J. B. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2538–41. doi:10.1056/NEJMoa1702090.
 10. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611–8. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
 11. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T. S., Nigoghossian C. D., Zidar D. A., Haythe J., Brodie D., Beckman J. A., Kirtane A. J., Stone G. W., Krumholz H. M., Parikh S. A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352–2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
 12. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; 1–4. doi:10.1111/jth.14768.
 13. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin Hongde. *European Heart Journal*. 2020;1307800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.
 14. Chen C., Zhou Y., Wen Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;10–2. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
 15. Zeng J. H., Liu Y., Yuan J., Wang F., Wu W., Li J., Wang L., Gao H., Wang Y., Dong C., Li Y., Xie X., Feng C., Liu L. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020;10:1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
 16. Luo W., Yu H., Gou J., Li X., Sun Y., Li J. Clinical pathology of critical patient with coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pre- Prints*. 2020;1–14.
 17. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cellular & Molecular Immunology*. 2004;1(2):119–22.
 18. Wang Y. D., Sin Wan-Yee Fion, Xu Guo-Bing, Yang Huang-Hua, Yong X. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *Journal of Virology*. 2004;78(14):7861. doi:10.1128/JVI.78.11.5612–5618.
 19. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Saudi Medicine*. 2016;36(1):78–80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.
 20. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
 21. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;6736(20):19–20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 22. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020; 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.
 23. Alvi R. M., Frigault M. J., Fradley M. G., Jain M. D., Mahmood S. S., Awadalla M., Lee D. H., Zlotoff D. A., Zhang L., Drobni Z. D., Malek Z. O., Bassily E., Isaac R., Ismail-Khan R., Mulligan C. P., Banerji D., Lazaryan A., Shah B. D., Rokicki A., Raje N., Chavez J. C., Abramson J., Locke F. L. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(25):3099–108. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.038.
 24. 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. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;7;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
 25. Jing-Wei Li, Han Tian-Wen, Woodward M., Anderson C. S., Zhou H., Chen Yun-Dai, Neal B. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 16;S0033-0620 (20)30080-3. doi:10.1016 / j. pcard.2020.04.008.
 26. Ying-Ying Zheng, Ma Yi-Tong, Jin-Ying Zhang, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17 (5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
 27. Adriano N. C., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31 (5):1003-1008. doi:10.1111/jce.14479.

28. Yang X., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
29. He X.W., Lai J. S., Cheng J., Wang M. W., Liu Y. J., Xiao Z. C., Xu C., Li S. S., Zeng H. S. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48,E011. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
30. 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. 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):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
31. Fu L., Fei J., Xiang Hui-Xian, Xiang Y., Tan Zhu-Xia, Li Meng-Die, Liu Fang-Fang, Liu Hong-Yan, Zheng L., Li Y. Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. *MedRxiv*.2020. doi: 10.1101/2020.03.13.20035329
32. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
33. Zhang F., Zhang F., Yang D., Li J., Gao P., Chen T., Cheng Z., Cheng K., Fang Q., Pan W., Fan H., Wu Y., Li L., Fang Y., Liu J., Tian G., He L. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan, China: a single center retrospective cohort study. *MedRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040121
34. Liu Y., Li J., Liu D., Song H., Chen C. Clinical features and outcomes of 2019 novel coronavirusinfected patients with cardiac injury. *MedRxiv*; 2020. doi:10.1101/2020.03.11.20030957
35. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
36. Liu J., Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. Clinical characteristics and treatment of patients infected with COVID-19 in Shishou, China. *SSRN Pre-Print*. doi:10.2139/ssrn.3541147
37. Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone 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. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):1-6. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
38. Stroup D.F., Berlin J. A., Morton S. C., Olkin I., Williamson G. D., Rennie D., Moher D., Becker B. J., Sipe T., Thacker A. S. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
39. Rothman K.J., Greenland S, Lash T.L. *Modern epidemiology*. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2008.
40. Cai Q., Huang D., Ou P. 2019-nCoV pneumonia in a normal work infectious diseases hospital besides Hubei Province, China. doi:10.2139/ssrn.3542163
41. Lu H., Lu H., Ai J., Shen Y., Li Y., Li T., Zhou X., Zhang H. Zhang Q. Ling Y., Wang S., Qu H., Gao Y., Li Y., Zhu D., Zhu H., Tian R., Zeng M. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned from metropolis epidemics prevention. *MedRxiv Pre-Print*; doi^10.1101/2020.02.19.20025031.
42. 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. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.25;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
43. Zheng Y-Y, Ma Yi-Tong, Zhang Jin-Ying, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):1-2. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Kulanthaivel S., Kaliberdenko V.B., Balasundaram K., Shterenshis M.V., Scarpellini E., Abenavoli L. Tocilizumab in SARS-COV-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm; a Narrative review. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2020 Sep 17. Epub ahead of print. doi:10.2174/1574887115666200917110954.
45. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;2019:3– 6

