



Coronavirus disease 2019 and cardiovascular diseases: collateral damage?

Ajay Pillai^a and Barbara Lawson^b

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ 2019 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОПУТСТВУЮЩИЙ УЩЕРБ?

Перевод Артура Эдуардовича Дубянского



КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ 2019 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОПУТСТВУЮЩИЙ УЩЕРБ?

Ajay Pillai Barbara Lawson.

Цель обзора: поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) относительно распространены и предвещают повышенный риск заболеваемости и смертности. Проявления повреждения миокарда могут во многом совпадать и приводить к диагностической неопределенности. В данном обзоре будут обобщены недавние литературные источники, посвященные сердечно-сосудистым осложнениям при COVID-19.

Результаты недавних исследований: Венозная тромбоэмболия, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда II типа обычно наблюдаются при COVID-19, в то время как вирусный миокардит, ассоциированный с SARS CoV-2 остается довольно редким. Несмотря на относительную редкость, вакцинация от COVID-19 была связана с миокардитом и перикардитом у молодых людей.

Краткое содержание: Различные формы повреждения миокарда, ассоциированные с COVID-19, приводили к увеличению использования ИВЛ, ухудшению гемодинамики и увеличению смертности. Проявления повреждения миокарда при COVID-19 разнообразны, но имеют общие причины, включая последствия сепсиса, иммуноопосредованные факторы, а также протромботическое состояние. Понимание форм повреждения миокарда при COVID-19 может помочь в их быстрой диагностике и лечении.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, коронавирусная инфекция 2019, повреждение миокарда.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-2019) – тяжелый инфекционный респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2), связана с увеличением поражения сердечно-сосудистой системы и смертностью. Поражение миокарда, определяемое повышенными сывороточными биомаркерами, оценивалось примерно в 40% во время начала пандемии. В более поздних анализах было подтверждено примерно 35% [1,2]. В США COVID-19 демонстрирует бимодальное распределение по возрасту: 20% пациентов в возрасте 18–29 лет и 20% в возрасте 50–64 лет. Однако, смертность среди пожилых людей заметно выше [3]. Аналогичным образом, отмечается, что пациенты с повреждением миокарда пожилого возраста чаще имеют сопутствующие заболевания, включая гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек и фибрилляцию предсердий [4]. Пациенты с повышенным уровнем тропонинов с большей вероятностью будут иметь неблагоприятные



исходы, а пациенты с наибольшим повышением тропонинов находятся в группе наибольшего риска [2, 5, 6]. Тем не менее, сывороточный тропонин остается неспецифическим маркером повреждения миокарда, вне зависимости от патофизиологических механизмов поражения миокарда. Стоит отметить, что при остром респираторном дистресс-синдроме, не ассоциированным с COVID (ОРДС, не ассоциированный с COVID-19), почти у 38% пациентов будут присутствовать повышенные сердечные биомаркеры. Объективно, повреждения сердца при COVID-19 связаны с более чем двукратным риском смерти. Однако, после поправки на возраст, пол и полиорганную недостаточность связь повреждения миокарда со смертностью аналогична той, которая наблюдается при ОРДС, не ассоциированном с коронавирусом [7]. Поэтому крайне важно понимать конкретный механизм, лежащий в основе повреждения миокарда у каждого пациента, проводя различие между прямым повреждением миокарда в результате инфекции COVID-19 или обострением существующего сердечно-сосудистого заболевания (рис. 1).

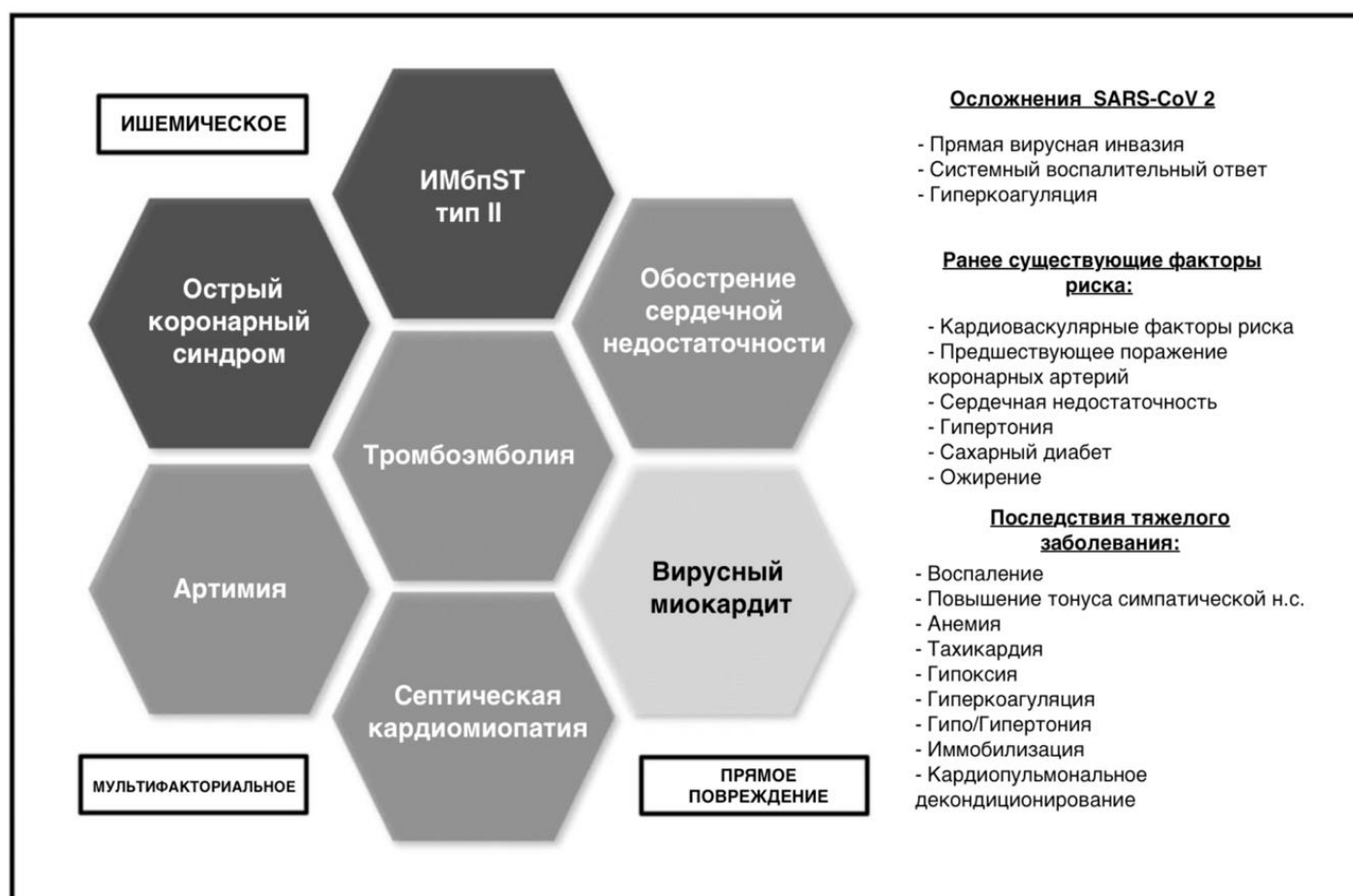


РИСУНОК 1. Проявления поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции 2019.



КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Проявления поражения миокарда при COVID-19 включают острые коронарные синдромы, новые или обострения хронических кардиомиопатий, тромбоэмболию, тахиаритмию и брадиаритмию.
- Миокардит в результате SARS-CoV-2, встречается редко.
- Обострения поражения сердца часто могут быть вызваны последствиями критических состояний, включая тахикардию, гипоксию, гипотензию, анемию, лихорадку и дисрегуляцию воспалительного ответа.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ.

Инфаркт миокарда (MI) I типа, обусловленный разрывом бляшки, был менее частым во время пандемии. Одно исследование из 77 центров продемонстрировало явное сокращение объема инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ИМпST), а также первичного чрескожного коронарного вмешательства [8]. Это было подтверждено в нескольких крупномасштабных исследованиях, показавших снижение как ИМпST, так и ИМбпST на 48,4% и увеличение смертности от ИМпST [коэффициент риска 3,3, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7–6,6] [9]. Лечение ИМпST в условиях COVID-19, по понятным причинам, является сложным, с дополнительным приоритетом минимизации воздействия на медицинский персонал [10]. В то время как первичное ЧКВ является предпочтительной стратегией реваскуляризации, во время пандемии было либерализовано использование фибринолитической терапии, чтобы свести к минимуму использование ресурсов, инвазивные процедуры у пациентов в критическом состоянии и риск заражения вирусом для медицинского персонала. У пациентов с COVID-19, у которых наблюдается ИМпST, прогноз хуже, чем у пациентов без COVID-19. Ретроспективный анализ показал, что уровень госпитальной смертности достигает 26%, что может усугубляться увеличением частоты ОРДС, применением фибринолитиков с сопутствующими геморрагическими осложнениями и необходимостью искусственной вентиляции. Во время пандемии время реагирования на остановку сердца вне больницы было больше, при этом процент случаев, когда скорая помощь реагировала не менее чем за 6 минут, увеличился с 57% в 2019 году до 71% в 2020 году ($P = 0,002$). Также наблюдалось снижение частоты сердечно-легочной реанимации (СЛР), инициированной наблюдателями, и



выживаемости до выписки из больницы (14,7–7,9%, $P = 0,02$) [11]. Очевидно, что увеличение смертности от ИМпСТ носит многофакторный характер, кроме того, оценить этот показатель также может быть сложнее из-за социально-экономического давления во время пандемии. Важно подчеркнуть, что классические критерии ЭКГ для ИМпСТ при COVID-19 могут быть менее специфичны в условиях стрессовой кардиомиопатии или миокардита. Как только острый коронарный синдром будет исключен, необходимо рассмотреть альтернативные диагнозы поражения миокарда. ИМ II типа, связанный с несоответствием потребностей миокарда в кислороде и его доставке, часто встречается среди пациентов, госпитализированных с COVID-19. Истинную частоту трудно определить количественно, но она может быть более вероятной у пациентов с уже существующей ишемической болезнью сердца или структурными изменениями сердца. Множественные последствия COVID-19, включая анемию, воспалительные процессы, тахикардию, лихорадку, а также гипотензию или гипертонию, могут способствовать увеличению частоты ИМ II типа у этих пациентов. Пациенты с наибольшей степенью повышения уровня тропонина имеют самую высокую смертность [2*].

ОБОСТРЕНИЕ РАНЕЕ СУЩЕСТВОВАВШЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Анализ 38 пациентов с имплантируемыми сердечными устройствами выявил снижение среднего уровня активности и увеличение сопротивления грудной клетки после начала пандемии, что подразумевает увеличение застойных явлений в легких [12]. Пациенты с COVID-19 и уже существующей сердечной недостаточностью с большей вероятностью окажутся в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии, с использованием искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии [13*]. Неблагоприятные исходы чаще встречаются у пациентов с сердечной недостаточностью пожилого возраста, страдающих ожирением и сопутствующим сахарным диабетом. Важно отметить, что ранее существовавшая сердечная недостаточность представляет собой независимый фактор риска смертности во время госпитализации COVID-19 со скорректированным соотношением шансов (OR) 1,88 (95% ДИ 1,27–2,78). Эта ассоциация сохранялась независимо от стратификации, основанной на фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) [13*, 14]. Эти результаты подтверждаются международными многоцентровыми исследованиями, где сердечная недостаточность в анамнезе привела к скорректированному коэффициенту риска смерти 2,25 (95% ДИ 1,26–4,02) даже после



корректировки на клинические данные, связанные с COVID-19 и тяжестью сердечной недостаточности, включая сопутствующие заболевания, сатурацию, количество лимфоцитов и тропонин плазмы [15]. Многочисленные механизмы могут приводить к декомпенсации сердечной недостаточности во время COVID-19. Активация симпатической нервной системы, нейрогормональная активация, приводящая к объемной перегрузке, и воспаление, приводящее к поражению миокарда, — все это может сыграть определенную роль. Аналогичным образом, повышенная потребность миокарда в кислороде, обусловленная тахикардией, внутривенными инфузиями для лечения сепсиса и введением дексаметазона с последующим увеличением ОЦК, может способствовать развитию отека легких [16]. У этих пациентов может наблюдаться артериальная гипертензия, возможно, связанная с повышением уровня циркулирующего ангиотензина II. Таким образом, при оценке пациентов с COVID-19 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями следует быть особо внимательным, поскольку наличие инфильтрата и отека при визуализации грудной клетки не являются взаимоисключающими, а повышение уровня основного натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке крови является общим для обоих патологических процессов.

НОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И СЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Хотя большинство декомпенсаций сердечной недостаточности возникает у пациентов с существующей кардиомиопатией, новые выявления кардиомиопатии были описаны при COVID-19 [17]. Из 550 пациентов, у которых возникли осложнения во время госпитализации COVID-19, острая СН возникла у 50, при этом у 4,4% впервые возникла сердечная недостаточность. Важно отметить, что у пациентов с COVID-19 с сердечной недостаточностью может сохраняться систолическая функция ЛЖ, поэтому наличие нормальной фракции выброса не исключает сердечной недостаточности. Острая правожелудочковая (ПЖ) недостаточность часто встречалась у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [15]. Из 100 госпитализированных пациентов с COVID-19 у 39% наблюдалась дилатация ПЖ или систолическая дисфункция, в то время как у 16% наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ [18]. Степень систолической дисфункции ПЖ или ЛЖ, измеряемая глобальной продольной деформацией, является независимым предиктором госпитальной смертности у пациентов с COVID-19 [19]. Обратимое поражение миокарда при септическом шоке было описано в 1984 году и характеризуется преходящим глобальным снижением функции миокарда, не объясняемым



ишемией [20]. Эта обратимая форма дисфункции миокарда обычно проходит в течение 7–10 дней и может чаще встречаться у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе [21]. Сепсис также может спровоцировать кардиомиопатию, вызванную стрессом. Факторы, способствующие повреждению миокарда, включают воспалительные цитокины и несоответствие доставки/потребления кислорода [22]. Что может быть трудно дифференцировать от ИМ 2-го типа при наличии аномалий сократимости стенок левого желудочка.

МИОКАРДИТ.

Миокардит обычно подозревается у пациентов с COVID-19 с повышенными сердечными биомаркерами и был описан в многочисленных отчетах о случаях заболевания. Электрокардиографические данные могут включать подъем сегмента ST, а при эхокардиографии могут наблюдаться локальные или глобальные нарушения сократимости стенок. Повышенные биомаркеры при отрицательных результатах коронароангиографии должны значительно повысить уровень подозрения на миокардит и побудить к дальнейшему обследованию. Однако имеется несколько сообщений о гистопатологическом подтверждении вирусной инвазии миокарда [23,24]. Патологические анализы пациентов с COVID-19 с повышенными значениями сывороточного тропонина чаще всего демонстрируют диффузную инфильтрацию макрофагов (88%), за которой следуют признаки деформации ПЖ (19%), очаговый перикардит (19%), тромбозы мелких сосудов (19%) и тромбоз эндокарда (14%) [25]. Гистологические признаки миокардита были описаны с частотой 4,5–14% [26]. Примечательно, что систематический обзор 277 отчетов о вскрытии сердца из 22 исследований продемонстрировал 20 сообщений о миокардите. Дальнейший обзор этих случаев поставил под сомнение 16 из этих диагнозов, оценив истинную частоту миокардита менее чем в 2% [27*]. Распространенность значительно ниже (1,4%) у здоровых спортсменов, прошедших скрининг с помощью МРТ сердца [28]. Хотя клинически подтвержденный миокардит, определенный в соответствии с критериями Далласа, остается довольно редким при SARS-CoV2, следует отметить, что миокардит наблюдался после вакцинации мРНК вакциной. В Системе отчетов о нежелательных явлениях вакцинации показатели заболеваемости миокардитом были значительно выше у молодежи в возрасте 13–23 лет ($P < 0.0001$) с 80% случаев среди мужчин. В течение 8 недель после введения вакцины против COVID-19 лицам в возрасте 12–15 лет число случаев миокардита в 19 раз превысило ожидаемое, причем после второй дозы произошло еще больше случаев [29*]. У более чем 2 миллионов человек,



получивших по крайней мере одну дозу вакцины против COVID-19, было зарегистрировано 20 случаев миокардита и 37 случаев изолированного перикардита. Миокардит и перикардит обнаружены в среднем через 3,5 и 20 дней после последней иммунизации соответственно [30]. Вакцинация против COVID-19 остается важнейшим инструментом снижения заболеваемости, смертности и воздействия болезней во время продолжающейся пандемии. Повышенное внимание оправдано у молодых пациентов с сердечно-сосудистыми симптомами после вакцинации.

ТРОМБОЗ.

COVID-19 предрасполагает пациентов к тромбозу через все три аспекта триады Вирхова. SARSCoV2 может вызвать эндотелиальную дисфункцию путем прямой инвазии эндотелиальных клеток сосудов или посредством косвенных механизмов, включая гипоксию и индуцированную воспалительную реакцию [31]. Имобилизация во время болезни способствует венозному застою. Инфекция была связана с повышением уровня фибриногена, факторов V, VII, VIII, X и фактора фон Виллебранда [32,33]. У некоторых пациентов были выявлены антифосфолипидные антитела [34]. Важно отметить, что основные артериальные и венозные тромбоемболические осложнения (ВТО) происходят с большей частотой в течение 30 дней у пациентов отделения интенсивной терапии COVID-19, несмотря на 85–90%-ную частоту тромбопрофилактики [35]. Недавний систематический обзор и мета-анализ показывают, что общая частота ВТО среди стационарных пациентов с COVID-19 составляет 17,3% (95% ДИ 13,4–20,9), причем примерно две трети случаев приходится на тромбоемболию глубоких вен (ТГВ). Более высокие показатели были отмечены при учете катетера-ассоциированной тромбоемболии, изолированного дистального ТГВ и изолированной субсегментарной эмболии легочной артерии. Объединенная заболеваемость ВТО составила 7,1% для пациентов, поступивших в общие отделения, и 27,9% для пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Примечательно, что исследования, в которых использовался рутинный скрининг на ВТО, продемонстрировали общую частоту 3,1% по сравнению с 9,8% для тех, которые включали пациентов с клиническим диагнозом, подчеркивая, что многие субклинические ВТО у пациентов с COVID-19 могут быть не диагностированы в клинической практике [36]. Несмотря на явно повышенный риск тромбоемболии при COVID-19, стратегия профилактического назначения антикоагулянтов в терапевтических дозах у пациентов в критическом состоянии не была связана с улучшением результатов. Результаты клинических платформ REMAP-CAP, ACTIV-4a и



АТТАС продемонстрировали аналогичную выживаемость при выписке из больницы между пациентами, получающими антикоагулянты в терапевтических дозах, и теми, кому назначена обычная тромбопрофилактика (62,7 и 64,5% соответственно, скорректированный ОР 0,84, 95% ДИ 0,64–1,11). Сильное кровотечение чаще наблюдалось при приеме полной дозы антикоагулянта (3,8 против 2,3%) [37*]. Таким образом, последние руководства Американского общества гематологии рекомендуют использовать профилактические дозы антикоагулянтов по сравнению с антикоагулянтами средней интенсивности у пациентов с критическим заболеванием, связанным с COVID-19, у которых нет подозреваемых или подтвержденных ВТО [38*].

АРИТМИИ

Учитывая, что гипертония, воспаление, повышенный тонус вегетативной нервной системы и перегрузка объемом — все это способствует развитию фибрилляции предсердий у населения в целом, неудивительно, что предсердные аритмии распространены при COVID-19 [39-41]. Аритмия чаще наблюдалась у пожилых пациентов с более высокими уровнями С-реактивного белка и D-димера, но без повышения уровня BNP или тропонина. В условиях применения вазопрессоров у пациентов в критическом состоянии отмечалось, что впервые возникшая фибрилляция предсердий предшествует ухудшению гемодинамики [42]. Многоцентровой анализ 171 пациента показал, что как впервые возникшая, так и ранее существовавшая фибрилляция предсердий тесно связана с необходимостью искусственной вентиляции легких и повышенной смертностью при COVID-19. Неясно, является ли фибрилляция предсердий маркером тяжелого заболевания в этих условиях или является фактором, способствующим декомпенсации, поскольку у пациентов с фибрилляцией предсердий были худшие маркеры тяжести заболевания (более высокие уровни ферритина, лактатдегидрогеназы и тропонина) [43].

В ходе крупнейшего ретроспективного анализа нарушений сердечного ритма, во время COVID-19 у большинства обследованных пациентов в анамнезе ранее не было аритмии. Из 4526 пациентов примерно у 18,3% (827 пациентов) развились аритмии. Подавляющее большинство из них были суправентрикулярного происхождения (81,8%), за которыми следовали брадиаритмии (22,6%) и желудочковые аритмии (20,7%). Среди пациентов с желудочковой тахикардией равное распределение пациентов имело мономорфную и полиморфную морфологию. Несмотря на это, желудочковая



аритмия была связана со значительной смертностью, причем 38% этих пациентов дожили до выписки из больницы. Пациенты с желудочковыми аритмиями в 1,3 раза чаще нуждались в искусственной вентиляции легких и имели смертность в 1,4 раза выше, чем пациенты с предсердными или брадиаритмиями. Однако среди тех пациентов, которые умерли, желудочковые аритмии были зарегистрированы только у 2,4% пациентов на момент смерти, при этом 23,7% проанализированных пациентов имели нерегулируемые ритмы, включая брадикардию, электрическую активность без пульса или асистолию. В том же исследовании брадиаритмии развились у 172 пациентов, при этом синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада или синусовые паузы более 3 сек. наблюдались у 12,8, 8,6 и 1,2% пациентов соответственно. Брадиаритмии чаще наблюдались в центрах Азии, в то время как фибрилляция предсердий встречалась реже [44]. Было признано, что у пожилых пациентов с COVID-19 может быть нарушена реакция сердечного ритма на лихорадку [45]. Относительная брадикардия, определяемая как частота сердечных сокращений менее 90 ударов в минуту и сопутствующая лихорадка, наблюдалась у 40 из 110 ретроспективно обследованных пациентов в Швейцарии. Эти пациенты были значительно старше (средний возраст 62 против 49 лет) и имели значительно более высокие максимальные температуры (средняя температура 39,3 против 38,7 °C) по сравнению с пациентами с лихорадкой и соответствующей реакцией на частоту сердечных сокращений [46]. Ретроспективный анализ, проведенный в Японии, продемонстрировал аналогичные результаты, где прогнозируемое изменение частоты пульса составляло 7,37 ударов в минуту при каждом повышении температуры тела на 1 °C, в отличие от ожидаемого повышения на 18 ударов в минуту [47]. Эти результаты еще предстоит воспроизвести в крупномасштабных исследованиях, и влияние, которое введение жаропонижающих средств могло оказать на результаты, неясно. Было предложено несколько механизмов относительной брадикардии, включая вызванное цитокинами повышение тонуса блуждающего нерва и снижение вариабельности сердечного ритма, прямую вирусную токсичность для автономного контроля сердечного ритма и прямую или косвенную вирус опосредованную дисфункцию синусового узла. В конечном счете, ясно, что развитие аритмий может отражать проявление тяжелого заболевания, метаболические нарушения и нарушения симпатической регуляции во время



тяжелого течения COVID-19. Лечение этих сопутствующих патологий не должно существенно отличаться от лечения любой другой формы сепсиса.

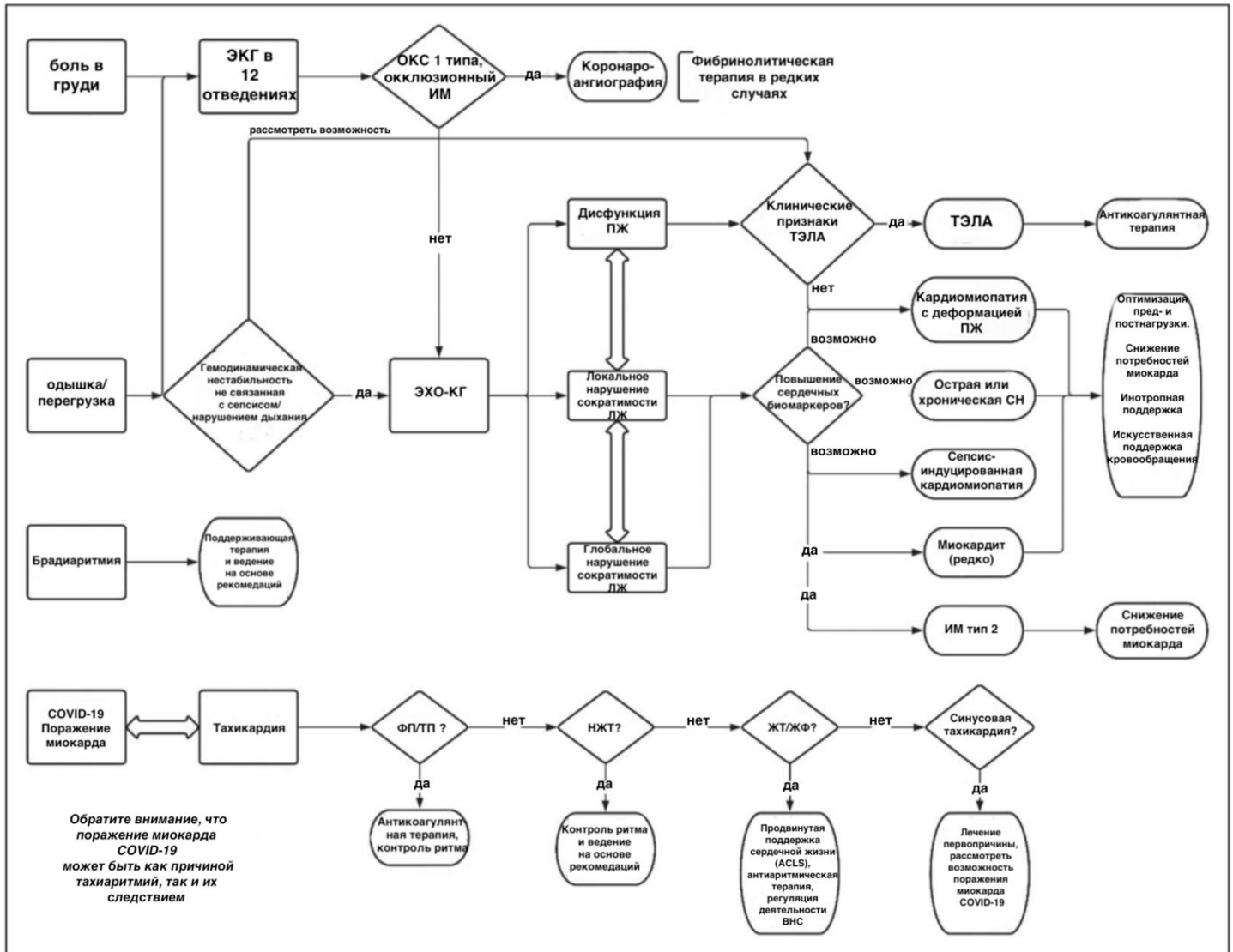


РИСУНОК 2. Упрощенная клиническая эвристическая схема для оценки поражения миокарда при коронавирусной инфекции 2019.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проявления повреждения миокарда при COVID19 разнообразны, но имеют общие характеристики. Гипоксия, вызванная пневмонией COVID-19, тахикардия, гипотензия и гипертония в сочетании с иммунотромботической и воспалительной дисрегуляцией предрасполагают к венозной и артериальной тромбоемболии, острому коронарному синдрому, декомпенсации сердечной недостаточности, нарушению функции ЛЖ и ПЖ и аритмиям. Венозная тромбоемболия, фибрилляция предсердий и ИМ II типа довольно часто наблюдаются при COVID-19. Прямая инвазия кардиомиоцитов и миокардит SARS-CoV2 остаются чрезвычайно редкими. Хотя большинство сердечно-



сосудистых проявлений COVID-19 могут представлять собой "сопутствующий ущерб", они явно связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью. Распознавание поражения миокарда, своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение (рис. 2).

Литература:

1. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46:846–848.
2. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:533–546.
3. CDC COVID data tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>. [Accessed 9 October 2021].
4. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e102.
5. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109:531–538.
6. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:802–810.
7. Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, et al. Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Circulation* 2021; 553–565.
8. De Luca G, Verdoia M, Cercek M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mechanical reperfusion for patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2321–2330.
9. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020; 41:2083–2088.
10. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2372–2375.
11. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2020; 131:1–6.
12. Mitter SS, Alvarez-Garcia J, Miller MA, et al. Insights from HeartLogic multisensor monitoring during the COVID-19 pandemic in New York City. *JACC Heart Fail* 2020; 8:1053–1055.
13. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, et al. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail* 2021; 9:65–73.
14. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev* 2021; 26:1–10.



15. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:2238–2247.
16. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, et al. COVID-19 and heart failure: from epidemiology during the pandemic to myocardial injury, myocarditis, and heart failure sequelae. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:1–14.
17. Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, et al. New heart failure diagnoses among patients hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:2260–2262.
18. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020; 142:342–353.
19. Baycan OF, Barman HA, Atici A, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021; 37:135–144.
20. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 2015; 3:1–7.
21. Sato R, Kuriyama A, Takada T, et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy. *Medicine* 2016; 95:e5031.
22. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest* 2019; 155:427–437.
23. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail* 2020; 7:2440–2447.
24. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *ESC Heart Fail* 2020; 7:4371–4376.
25. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020; 41:3827–3835.
26. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:314–325.
27. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2021; 50:107300.
28. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol* 2021; 6:945–950.
29. Rose J, McCullough PA. A report on myocarditis adverse events in the U.S. vaccine adverse events reporting system (VAERS) in association with COVID-19 injectable biological products. *Curr Probl Cardiol* 2021; 101011.
30. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA – J Am Med Assoc* 2021; 326:1210–1212.



31. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest* 2020; 130:6151–6157.
32. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2020; 95:1522–1530.
33. Talasz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1903–1921.
34. Singhanian N, Bansal S, Nimmatoori DP, et al. Current overview on hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20:393–403.
35. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2060–2072.
36. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021; 159:1182–1196.
37. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385:777–789.
38. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021; 5:872–888.
39. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020; 17:1439–1444.
40. Dherange P, Lang J, Qian P, et al. Arrhythmias and COVID-19: a review. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6:1193–1204.
41. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020; 59:329–336.
42. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6:1189–1190.
43. Ip RJ, Ali A, Baloch ZQ, et al. Atrial fibrillation as a predictor of mortality in high risk COVID-19 patients: a multicentre study of 171 patients. *Heart Lung Circ* 2021; 30:1151–1156.
44. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2021; 14:e009458.
45. Douedi S, Mararenko A, Alshami A, et al. COVID-19 induced bradyarrhythmia and relative bradycardia: an overview. *J Arrhythmia* 2021; 37:888–892.
46. Capoferri G, Osthoff M, Egli A, et al. Relative bradycardia in patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:295–296.
47. Yan G, Ang A, Tham SM, et al. Relative bradycardia in patients with mild-to-moderate coronavirus disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 2021; 27:335.