

# Covid-19 a kardiovaskulárne choroby

Filip Olekšák, Anna Šparcová

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

*Koronavírusy sú veľká skupina vírusov, ktorá u ľudí spôsobuje infekcie dýchacích ciest, ktoré sú zvyčajne mierne. Nový vírus SARS-CoV-2 infikuje hostiteľské bunky prostredníctvom receptorov ACE2, čo často vedie k pneumónii a súčasne môže spôsobiť akútne poškodenie myokardu. U pediatrických pacientov s vrodenou vývojovou chybou alebo chronickým ochorením srdca sa dá očakávať ťažší klinický priebeh ochorenia, doteraz publikované dáta však tento predpoklad nedokladujú. Aj u zdravých detí a mladých dospelých je možný vznik akútnej až fulminantnej myokarditídy, ktorá môže ochorenie výrazne skomplikovať. Počas liečby Covid-19 by sa preto mala venovať osobitná pozornosť poškodeniu kardiovaskulárneho systému a jeho skorej diagnostike.*

**Kľúčové slová:** Covid-19; kardiovaskulárny systém; vrodené vývojové chyby srdca

## COVID-19 and cardiovascular diseases

*Coronaviruses are a large group of viruses that cause respiratory infections in humans, which are usually mild. Novel virus SARS-CoV-2 infects host cells through ACE2 receptors, resulting in pneumonia, as well as is capable of causing acute myocardial damage. Pediatric patients with congenital heart defects or chronic heart disease are expected to have a more severe clinical course of the disease, but the data published so far do not support this assumption. Acute to fulminant myocarditis is also possible in healthy children and young adults, which can significantly complicate the disease. Therefore, special attention should be paid to cardiovascular damage and early diagnosis during treatment of COVID-19.*

**Keywords:** COVID-19; cardiovascular system, congenital heart defects

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 93-96

## Úvod

Koronavírusy (CoVs) sú veľká skupina obalených ssRNA vírusov rozšírených u ľudí, iných cicavcov a vtákov.

Používaná klasifikácia z r. 2005<sup>5</sup> delí CoVs na:

- *Alphacoronaviridae* a *Betacoronaviridae* – prírodné rezervoáre – netopiere, hlodavce, ľudia
- *Gammacoronaviridae* a *Deltacoronaviridae* – prírodné rezervoáre – vtáky

4 typy CoVs sa vyskytujú **bežne** v populácii:

- *Alphacoronaviridae* – HCoV-229E, HCoV-HKU1
- *Betacoronaviridae* – HCoV-NL63 a HCoV-OC43

U ľudí vírusy spôsobujú infekcie dýchacích ciest, ktoré sú zvyčajne mierne. Bežne cirkulujúce CoVs sú izolované u 4 – 6 % detských pacientov, ktorí sú hospitalizovaní pre akútnu infekciu dýchacích ciest<sup>(10)</sup>. Častejšie postihnutými pacientmi sú pri bežných CoVs pacienti do 3 rokov veku a pacienti so srdcovou chybou<sup>(3,6,24)</sup>. V posledných desaťročiach však CoV spôsobili 2 pandémie s vysokou úmrtnosťou. V roku 2003 SARS-CoV s úmrtnosťou 10 %, v roku 2012 MERS-CoV s úmrtnosťou 37 %<sup>(6)</sup>.

V decembri 2019 bol v čínskej provincii Chu-pej u pacientov so závažnou pneumóniou izolovaný nový typ koronavírusu nazvaný nCoV-2019. Analýzou genómu bol vírus zaradený do skupiny betakoronavírusov. Dňa 11. 2. 2020 ho Svetová zdravotnícka organizácia pomenovala ako SARS-CoV-2 spôsobujúci ochorenie Covid-19.

Zou et al. (2020) zistili, že receptorom pre SARS-CoV-2 v ľudskom tele je receptor pre ACE2 (enzým 2 konvertujúci

angiotenzín)<sup>(28)</sup>. ACE2 je na membrány viazaná aminopeptidáza, ktorá má významnú úlohu v regulácii kardiovaskulárneho a imunitného systému. Infekcia SARS-CoV-2 je iniciovaná po jeho väzbe na ACE2 receptor, ktorého dominantným miestom expresie sú srdce a pľúca<sup>(26)</sup>, ale aj cievy, obličky a črevá<sup>(7)</sup>. Invázia viriónov do pľúcnych buniek a ich následná replikácia a uvoľnenie z tohto epitelu sú príčinou dominantných respiračných príznakov<sup>(26)</sup>. U ľudí tento vírus spôsobuje rôzne závažné klinické príznaky (najmä respiračné a gastrointestinálne). Predbežné dáta naznačujú, že pediatrickí pacienti sú infikovaní rovnako často ako dospelí pacienti, majú však menšiu pravdepodobnosť výskytu symptómov a závažnejšieho priebehu<sup>(27)</sup>. Nižšia miera symptomatickosti pediatrických pacientov sa vysvetľuje tak, že deti majú menšie množstvo ACE2 receptorov v dolných dýchacích cestách (nižšia vnímavosť pneumocytov na virióny), a tiež tak, že existuje skrížená reaktivita protilátok proti bežným alfa-koronavírusom (najčastejším vyvolávateľom rinofaryngitídy). Tieto protektívne mechanizmy sú podporené klinickými observáciami, v ktorých sú pediatrickí pacienti menej frekventovane symptomatickí a majú ľahší priebeh ako starší pacienti s početnými komorbiditami<sup>(6)</sup>.

## Kardiovaskulárne aspekty Covid-19

Podľa dostupných údajov úmrtnosť na SARS-CoV zvyšovali komorbidity (najmä ochorenia kardiovaskulárneho systému a diabetes mellitus). Podľa priebežnej analýzy údajov z 5 prebiehajúcich štúdií v Číne je u infikovaných pacientov s Covid-19 prevalencia diabetu a hypertenzie rovnaká ako

v bežnej populácii<sup>(11)</sup>. **U pacientov s KVS komorbiditami je však vyššia pravdepodobnosť závažného priebehu ochorenia pre nižšiu srdcovú rezervu.** Štúdie tiež uvádzajú, že najmenej 8 % pacientov s Covid-19 malo **akútne poškodenie srdca**. Patogenéza akútneho poškodenia myokardu nie je známa, ale podľa klinických a laboratórných údajov o infekcii Covid-19 aj podľa patogenézy SARS-CoV sa predpokladá viacero mechanizmov<sup>(11)</sup>:

1. priame poškodenie kardiomyocytov viriónmi,
2. vysoká koncentrácia cytokínov (cytokínová búrka),
3. hypoxémia a intracelulárny vstup Ca<sup>2+</sup> potenciovanej hypoxiou (spôsobujúci poškodenie a apoptózu kardiomyocytov),
4. nepravidelné vyplavovanie katecholamínov ako dôsledok psychického stresu pri klinickom priebehu ochorenia,
5. vedľajšie účinky liekov.

Symptómy ochorenia sú závažnejšie u pacientov s koincidujúcim kardiovaskulárnym ochorením ako u zdravých jedincov<sup>(26)</sup>. Myokarditídy asociované s koronavírusmi boli opísané už v 80. rokoch 20. storočia a odvtedy sú pokladané za menej časté príčiny tohto ochorenia<sup>(16)</sup>. Za najčastejšie vírusové etiologické agensy myokarditídy sa pokladajú adenovírusy a enterovírusy<sup>(13)</sup>. Pandémia SARS-CoV v roku 2003 nepreukázala vyššiu incidenciu srdcového poškodenia u PCR pozitívnych pacientov, epidémia MERS-CoV 2012 v Saudskej Arábii však bola často asociovaná s akútnou myokarditídou a so srdcovým zlyháváním<sup>(1)</sup>.

Je pravdepodobné, že elevácia enzýmov kardiálneho poškodenia u kriticky chorých pacientov s Covid-19 je sekundárna k respiračnému zlyhaniu a šokovému stavu. Je však nutné zobrať do úvahy, že Covid-19 pochádza z rodu Coronaviridae, kde je možná priama infekcia myokardu a akútna až fulminantná myokarditída<sup>(15)</sup>. Podstatnou informáciou je, že kardiomyocyty exprimujú receptor pre ACE2<sup>(14)</sup>. Klinický obraz myokarditídy je nešpecifický a prezentuje sa širokým spektrom príznakov (od letargie, arytmie až po zlyhanie obehu). Pri podozrení na myokarditídu sa aj u asymptomatických pacientov odporúča prijatie do nemocnice, až kým sa nestanoví definitívna diagnóza, pretože stav sa môže rýchlo významne zhoršiť<sup>(11)</sup>. Fulminantná myokarditída je zriedkavý klinický syndróm so znakmi srdcového zápalu, kardiálnej insuficiencie a s vysokou mierou úmrtnosti (približne 40 – 70 %) <sup>(6)</sup>. EKG zmeny a zvýšenie troponínov môžu signalizovať bežiacu myokarditídu. Echokardiografia často preukazuje subklinickú diastolickú poruchu ľavej komory (s vyššou pravdepodobnosťou potreby mechanickej ventilácie u osôb so systolickou poruchou a zníženou ejekčnou frakciou)<sup>(20)</sup>.

Potenciálny mechanizmus, akým Covid-19 spôsobuje poškodenie myokardu, môže byť tiež cytokínová búrka indukovaná vírusom<sup>(20)</sup>. Štúdie naznačujú, že pacienti infikovaní SARS-CoV-2 majú vysoké hladiny interferónu gama (IFN- $\gamma$ ), interleukínu 1 $\beta$  (IL1- $\beta$ ) a faktora alfa nekrotizujúceho tumor (TNF- $\alpha$ ). V porovnaní s pacientmi, ktorí nevyžadujú liečbu na JIS, mali tí, ktorí ju vyžadovali, vyššie vstupné koncentrácie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF) a TNF- $\alpha$ . Zápalové bunky a ich produkty môžu viesť k apoptóze alebo nekróze buniek myokardu<sup>(25)</sup>. Aktivácia cytokínov (TNF- $\alpha$ , interleukín-1 a -6) a protilátok proti vírusovým a srdcovým proteínom môže zhoršiť poškodenie srdca a jeho kontraktilnú funkciu<sup>(11)</sup>. V štúdiu Wu et al. (2020) preukázali spojitosť hladiny zápalových mediátorov a markerov srdcového poškodenia, kde

úroveň elevácie markerov srdcového poškodenia (cTnI, CK-MB, LDH) bola priamoúmerná elevácii zápalovým parametrom (počet leukocytov, IL-6, CRP)<sup>(20)</sup>. Stav niektorých pacientov s ťažkou infekciou SARS-CoV2 sa môže rýchlo zhoršiť pri syndróme akútnej respiračnej tiesne a septickom šoku, ktorý je nasledovaný fulminantnou myokarditídou. Viac pozornosti by sa malo venovať pacientom s extrémne zvýšenými hladinami srdcového troponínu I (cTnI) a novovznikajúcimi arytmiami<sup>(9)</sup>. Chaomin et al. (2020) vo svojej práci preukázali, že horší priebeh na jednotkách intenzívnej starostlivosti mali aj tí pacienti, ktorých hladiny cTnI, CK-MB a LDH neboli pri prijímaní do nemocnice patologicky zvýšené, boli však na hornej hranici normy<sup>(20)</sup>. Doteraz je publikovaná iba jedna kohortová štúdia (8 pacientov), ktorá opisuje priebeh ochorenia u kriticky chorých pediatrických pacientov, v ktorej bolo vyslovené podozrenie na možné kardiálne postihnutie, parametre myokardiálneho poškodenia ani iné vyšetrenia neboli uvedené. U pacientov vo vážnom až kritickom stave potvrdili eleváciu prozápalových (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF, IFN- $\gamma$ ) a protizápalových (IL-4, IL-10, IL-13) cytokínov, čo umocnilo predpoklad prítomnosti cytokínovej búrky u kriticky chorých pacientov<sup>(19)</sup>.

Niektorí z pacientov so závažnejším priebehom ochorenia vyhľadali primárne lekársku pomoc pre kardiovaskulárne príznaky (palpitácie, tlak na hrudníku) a až sekundárne boli diagnostikovaní na Covid-19<sup>(26)</sup>, 11,8 % pacientov, ktorí umreli na Covid-19 malo závažné poškodenie myokardu s eleváciou cTNI alebo resuscitované kardiálne zastavenie. Autori Zheng et al. (2020) vo svojej práci prezentujú pohľad, že kardiovaskulárne symptómy sú časté a sú dôsledkom systémovej zápalovej odpovede a dysregulácie imunitného systému, čo v kombinácii s hypoxiou vyvolanou respiračnou insuficienciou vedie k poškodeniu buniek myokardu<sup>(26)</sup>.

Množstvo receptorov pre ACE2 sa zvyšuje pri liečbe blokátormi systému renín – angiotenzín – aldosterón<sup>(14)</sup>. Liečba inhibítormi ACE (ACEI), blokátormi angiotenzínových receptorov (ARB) a antagonistami mineralokortikoidového receptora (MRA) sa má u pacientov s Covid-19 starostlivo zvážiť<sup>(26)</sup>. Pediatrickí pacienti, ktorí užívajú ACEI alebo ARB (kardiologickí alebo nefrologickí pacienti), neboli z doterajších dát častejšie infikovaní ani nemali ťažší priebeh ochorenia ako ostatní pediatrickí pacienti bez liečby. V dospeljej populácii vznikla vážna diskusia ohľadne ukončenia, eventuálne výmeny antihypertenzívnej liečby u pacientov liečených ACEI, ARB a MRA s cieľom znížiť pravdepodobnosť a závažnosť infekcie. Odborné spoločnosti (European Heart Association, Slovenská kardiologická spoločnosť) pred týmto krokom varujú najmä pre riziko destabilizácie základného ochorenia a pre nedostatočnú úroveň dôkazov k takejto závažnej zmene chronickej terapie<sup>(7,12)</sup>.

## Detskí kardiologickí pacienti

Množstvo relevantných dát o kardiovaskulárnom postihnutí pediatrických pacientov pri infekcii Covid-19 je nízke. Rizikovou skupinou pediatrických pacientov predstavujú z pohľadu detského kardiológa najmä pacienti s vrodenuou vývojovou chybou (VCC), a to pacienti s korigovanou aj s nekorigovanou VCC. V prvej pediatrickej štúdiu z ohniska nákazy v čínskom Wu-chane mali 2 deti (10 %) anamnézu operácie pre atriálny septálny defekt, jedno dieťa (5 %) malo bližšie nešpecifikovanú atriálnu tachykardiu a jedno dieťa (5 %) malo na EKG kombináciu AV bloku 1. stupňa a predsieňových a komorových extrasystol<sup>(22)</sup>.

Za kritickú skupinu pacientov s VCC sú považovaní tí, ktorí sú hospitalizovaní na jednotkách intenzívnej starostlivosti po operačných alebo katetrizačných výkonoch. Sú to najmä pacienti po komplikovaných srdcových operáciách komplexných VCC. Títo pacienti často v rámci intenzívnej starostlivosti vyžadujú podanie transfúzných prípravkov aj peritoneálnu dialýzu. Ich imunitný status býva výrazne kompromitovaný a vyžadujú kombinovanú antimikrobiálnu liečbu, imunomoduláciu a transfúzie imunoglobulínov (najmä pri chylothoraxe)<sup>(6)</sup>. Pacienti po parciálnej alebo kompletnej tymektómii pre kardiochirurgickú intervenciu majú chronicky nižšie počty T-lymfocytov, nebola však preukázaná klinická relevancia tohto nálezu<sup>(18)</sup>.

U pacientov so závažnými ochoreniami dýchacích ciest dochádza k zmenám nielen na úrovni respiračného, ale aj kardiovaskulárneho systému. Bardi et al. (2010) udávajú, že v značnej časti pacientov bez VCC s akútnymi ochoreniami dolných dýchacích ciest (bronchiolitída, bronchopneumónia) bol prechodne zvýšený tlak v pľúcnicí a jeho výška (stredného aj vrcholového tlaku podľa echokardiografie) negatívne korelovala so závažnosťou klinického stavu a dĺžkou hospitalizácie<sup>(2)</sup>. Prospektívnym nástrojom na hodnotenie závažnosti pľúcnej hypertenzie pri akútne prebiehajúcej infekcii dýchacích ciest môže byť aj NT-pro-BNP. Jeho koncentrácia v krvi v štúdiách negatívne korelovala s klinickým stavom a potenciálom uzdraviť sa u pacientov vo veku 1 – 12 mesiacov pri bronchiolitíde spôsobenej respiračným syncytiálnym vírusom<sup>(17)</sup>.

Pozornosť by sa mala venovať aj potenciálne kardiotoxickým liekom, ktoré sa v empirickej liečbe Covid-19 používajú. U pacientov liečených Kaletrou (lopinavir/ritonavir) bol zaznamenaný predĺžený intraatriálny prevod aj hypertenzia počas užívania. Chlorochín a hydroxychlorochín sú zasa asociované s kardiotoxicitou a potenciálnym rizikom rozvoja toxickej kardiomyopatie, preto je potrebné podrobné sledovanie kardiovaskulárneho systému a pri podozrení na kardiotoxicitu liečbu ukončiť. Oba lieky majú tiež asociáciu s predĺžením QT intervalu, čím zvyšujú riziko komorových arytmií.

Z dlhodobejšieho hľadiska je nutné myslieť na poznatky, ktoré naznačujú, že infekcia SARS-CoV u pacientov pri poslednej epidémii viedla k dlhodobej dysregulácii lipidového metabolizmu. U 25 pacientov v 12-ročnom sledovaní (priemerný vek v čase infekcie 47 rokov, BMI < 25) došlo k rozvoju dyslipidémie v 68 % prípadov, v 60 % prípadov sa vyskytla porucha glukózovej tolerancie a v 44 % prípadov boli prítomné iné (bližšie nešpecifikované) kardiovaskulárne abnormality<sup>(21)</sup>.

#### Literatúra

1. ALHOGBANI T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016, 36.1: p. 78–80.
2. BARDI-PETI L., CIOFU E.P. Pulmonary hypertension during acute respiratory diseases in infants. *Maedica (Buchar).* 2010, 5.1: p. 13–19.
3. CABEÇA T.K., GRANATO C., BELLEI N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza Other Respi Viruses.* 2013, 7.6: p. 1040–1047.
4. DIAZ J.H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020, p. 1–7.
5. FAUQUET C.M., FARGETTE D. International Committee on Taxonomy of Viruses and the 3,142 unassigned species. *Virology.* 2005, 2.1: p. 1–10.
6. FRIEDMAN N., ALTER H., HINDIYEH M., MENDELSON E., AVNI Y.S., MANDLBOIM M. Human coronavirus infections in Israel: Epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses.* 2018, 10.10: p. 515.

#### Záver

- Pediatrickí pacienti sú infikovaní rovnako často ako dospelí pacienti, majú však menšiu pravdepodobnosť výskytu symptómov a závažnejšieho priebehu.
- Receptorom pre SARS-CoV-2 v ľudskom tele je receptor pre ACE2, pričom miestom expresie ACE2 receptora sú srdce, pľúca, cievy a obličky.
- Symptómy ochorenia sú závažnejšie u dospelých pacientov s koincidujúcim kardiovaskulárnym ochorením ako u zdravých jedincov.
- Zvýšené riziko infekcie a komplikácií u pediatrických pacientov s kardiovaskulárnym ochorením je očakávateľné, no doteraz neopísané.
- Monitorovanie funkcie kardiovaskulárneho systému (vrátane markerov poškodenia myokardu a NT-pro-BNP) u pediatrických pacientov s Covid-19 má racionálne opodstatnenie, dôkazy o možnej vírusovej myokarditíde sú však nateraz nedostatočné.
- Pacienti aj s hranične elevovanými hodnotami markerov kardiálneho poškodenia majú byť sledovaní na jednotkách intenzívnej starostlivosti pre riziko akútneho zhoršenia stavu.
- Pacienti s extrémne zvýšenými markermi kardiálneho poškodenia sú podozriví z prítomnosti fulminantnej myokarditídy, ktorá si môže na svoju terapiu vyžadovať až terapiu parakorporálnou podporou.
- Je nutné myslieť na potenciálnu kardiotoxicitu antivirotik a antimariárík v liečbe Covid-19.
- Ukončenie liečby ACEI, ARBs a MRA odborné spoločnosti neodporúčajú.

*Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.*

*Práca bola podporená grantom VEGA1/0310/18.*

#### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Anna Šparcová  
Klinika detí a dorastu UNM a JLF UK  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: annasparc@gmail.com

11. KUNOVSKY P, OLEJNIK P. Diagnostika a liečba akútnej myokarditídy u detí. *Pediatr. prax.* 2019, 20.3: p. 122–127.
12. KUSTER G.M., PFISTER O., BURKARD T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020, p. 1–3.
13. LI B., YANG J., ZHAO F. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020, doi:10.1007/s00392-020-01626-9
14. PASSOS-SILVA D.G., VERANO-BRAGA T., SANTOS R.A.S. Angiotensin-(1–7): beyond the cardio-renal actions. *Clinical science*, 2013, 124.7: p. 443–456.
15. POLLACK A., KONTOROVICH A.R., FUSTER V., DEC GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015, 12.11: p. 670.
16. RISKI H., HOVI T., FRICK M.H. Carditis associated with coronavirus infection. *Lancet.* 1980, 2: p. 100–101.
17. RODRIGUEZ-GONZALEZ M., BENAVENTE-FERNANDEZ I., CASTELLANO-MARTINEZ A., LECHUGA-SANCHO A.M., LUBIAN-LOPEZ S.P. NT-proBNP plasma levels as biomarkers for pulmonary hypertension in healthy infants with respiratory syncytial virus infection. *Biomark Med.* 2019, 13.8: p. 605–618.
18. ROOSEN J., OOSTERLINCK W., MEYNS B. Routine thymectomy in congenital cardiac surgery changes adaptive immunity without clinical relevance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015, 20.1: p. 101–106.
19. SUN D., LI H., LU X.X. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020, doi:10.1007/s12519-020-00354-4
20. WU C., HU X., SONG J. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020, doi:10.1101/2020.02.26.20028589
21. WU Q., ZHOU L., SUN X. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017, 7.1: p. 1–12.
22. XIA W., SHAO J., GUO Y., PENG X., LI Z., HU D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020, doi:10.1002/ppul.24718
23. XIONG T., REDWOOD S., CHEN M., PRENDERGAST B. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020, p. 1–3.
24. ZHANG S.F., TUO J.L., HUANG X.B. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010–2015 in Guangzhou. *PLoS One.* 2018, 13.1: p. 1–20.
25. ZHANG T., ZHANG Y., CUI M. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis. *Nat Med.* 2016, 22.2: p. 175–182.
26. ZHENG Y.Y., MA Y.T., ZHANG J.Y., XIE X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020, doi:10.1038/s41569-020-0360-5
27. ZIMMERMANN P., CURTIS N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2020, doi:10.1097/INF.0000000000002660
28. ZOU X., CHEN K., ZOU J., HAN P., HAO J., HAN Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020, doi:10.1007/s11684-020-0754-0