



Pandemie SARS-CoV-2 je nejvýznamnějším současným celosvětovým zdravotnickým problémem, který vedl k různě závažným formám onemocnění podstatné části celosvětové populace a bohužel také ke ztrátě velkého množství lidských životů. Tato pandemie má velmi mnoho rozměrů a konsekvencí, které pronikají do všech sfér našeho života. Z medicínského pohledu je onemocnění tímto typem koronaviru u řady pacientů multiorgánové a může vést i k závažnému poškození kardiovaskulárního systému (akutní koronární syndrom, myokarditida, srdeční selhání, arytmie, tromboembolické komplikace a další). Z těchto důvodů je jedním z nejčastěji indikovaných vyšetření stanovení srdečních troponinů. Podle vlastních zkušeností našeho pracoviště, ale i literárních údajů je onemocnění SARS-CoV-2 provázeno zvýšením hladiny srdečních troponinů relativně často a vzniká otázka, jak interpretovat zjištěná data. Cílem tohoto přehledu je podat základní informace o příčinách a významu zvýšení hladiny srdečních troponinů u nemocných.

Kardiomarkery a COVID-19

prof. MUDr. RADEK PUDIL, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LFUK a FN Hradec Králové

Epidemiologie zvýšení hladiny srdečních troponinů u nemocných se SARS-CoV-2

U nemocných s onemocněním SARS-CoV-2 dochází relativně často ke zvýšení hladiny srdečních troponinů. Podle publikovaných dat nastává zvýšení hladiny srdečních troponinů u 10–30 % hospitalizovaných pacientů, a to především u těch, kteří byli hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče, měli těžký průběh onemocnění, případně onemocnění vedlo k úmrtí pacienta.¹ Dokládají to výsledky řady observačních studií a metaanalýz, které byly v poslední době publikovány.^{2–5} Ačkoliv mají tyto studie mnohdy neporovnatelnou metodiku (různé metody stanovení srdečních troponinů, různý čas odběru vzorku s ohledem na průběh onemocnění, často pouze jeden odběr hladiny troponinu, který může vést k minutí skutečného vrcholu hladiny apod.), je nepochybné, že zvýšení hladiny srdečních troponinů nad 99. percentil normy je relativně časté a že je významně asociováno s prognózou pacienta.

V této souvislosti se otevírá otázka porovnání s podobnými stavy, mezi které

patří těžká respirační selhání při bronchopneumoniích, či s vlnami epidemie SARS-CoV-1 nebo MERS. U kriticky nemocných pacientů s těžkým respiračním selháním dochází ke zvýšení hladiny srdečních troponinů až ve 40 % případů a tento stav je asociován se zvýšenou mortalitou.^{2,6} Předchozí epidemie virových onemocnění SARS-CoV-1 a MERS přinesly analogická data.^{7–10} Částečně podobná data, podtrhující význam stanovení troponinu, byla prokázána při analýze kardiovaskulárních komplikací provázejících i onemocnění chřipkou A H7N9.^{7,9}

Je tedy zřejmé, že srdeční troponiny mohou v těchto situacích identifikovat nemocné, kteří jsou ve zvýšeném riziku.

Patogeneze zvýšení hladiny srdečních troponinů u nemocných SARS-CoV-2

Poškození myokardu při onemocnění SARS-CoV-2 může být velmi závažné a je zpravidla provázeno vzestupem hladiny srdečních troponinů. Přestože byla provedena řada studií a analýz, které přinesly řadu důležitých poznatků o patogenезi poškození myokardu v důsledku působení koronaviru, některé otázky zůstávají doposud neobjasněny.¹ Virus SARS-CoV-2 interaguje prostřednictvím tzv. spike proteinu s transmembránovou serinovou proteázou typu II (TMPRSS2) a následně



s receptorem pro angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2), který je exprimován v řadě tkání lidského těla. V lidském srdci je exprimován zejména na kardiomyocytech, pericytech, fibroblastech, endoteliálních buňkách a adipocytech epikardiální tukové tkáně. Následně přestupuje virová RNA do cytoplazmy buňky a dochází k rozvoji řady patogenetických mechanismů. Ty následně vedou k rozsáhlému

spektru procesů způsobujících multiorganové postižení organismu.

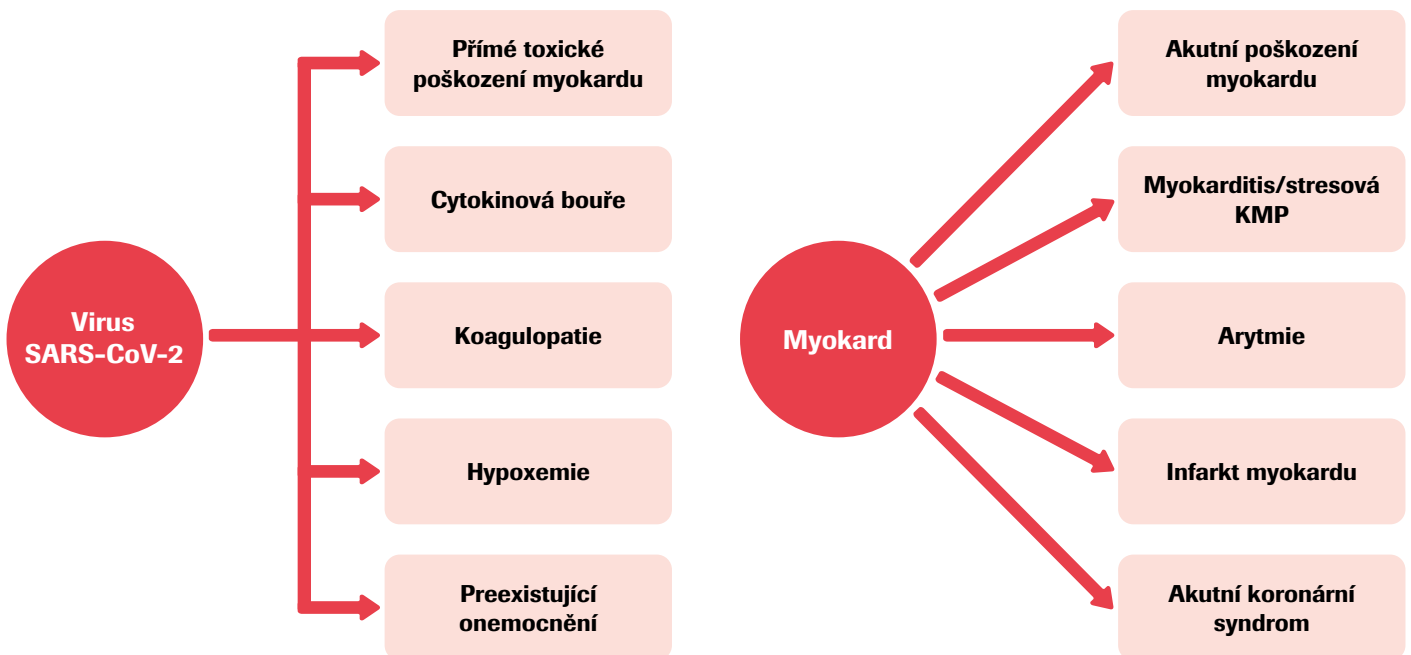
Podle současných znalostí se ukazuje, že patogeneze postižení myokardu zahrnuje:

- **přímé poškození myokardu působením koronaviru** – cytotoxické působení koronaviru na buňky buněčné struktury myokardu, stav je potencionován poškozením endotelu;
- **poškození myokardu v důsledku tzv. cytokinové bouře** – charakterizována nadprodukcí prozánětlivých cytokinů (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF- α , interferon gama), dále granulocyty stimulujícího faktoru (G-CSF), vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), monocytů chemoatrahujícího proteinu 1 (MCP1) a dalších;
- **poškození myokardu způsobené koagulačními změnami** – rozvoj koagulopatie asociované s onemocněním COVID-19 (CAC), která je hyperkoagulačním stavem provázeným zvýšenou hladinou D-dimerů, fibrin degradačních produktů, cytokinů (IL-6), prodlouženým

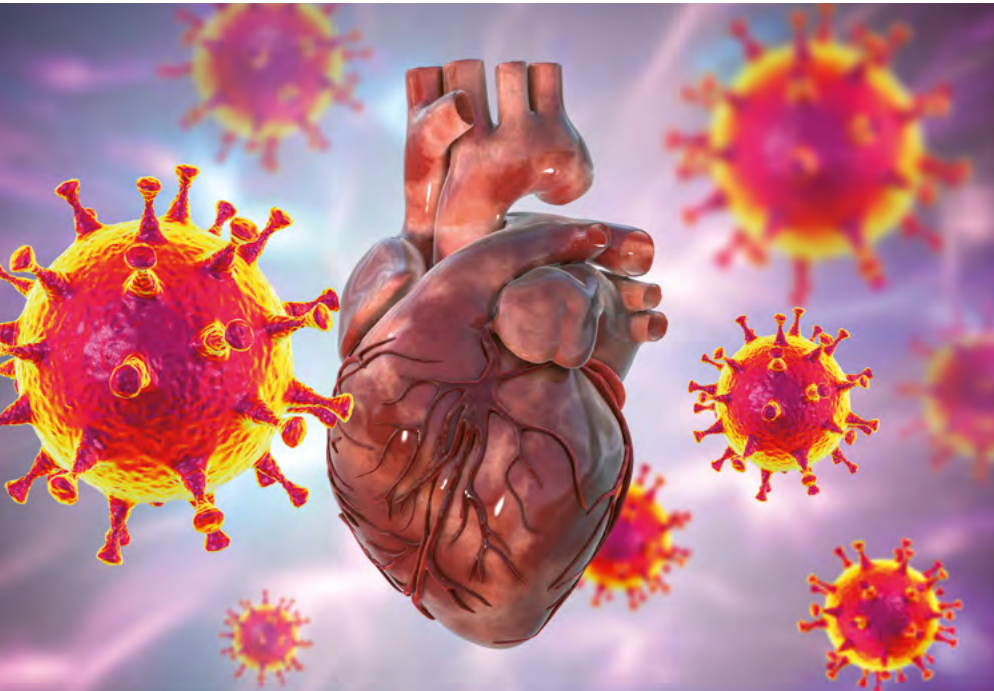
protrombinovým časem a aPTT, a naopak sníženým počtem lymfocytů, trombocytů, nižší hladinou inhibitoru cesty tkáňového faktoru; tento stav vede ke zvýšenému výskytu tromboembolických komplikací, jindy se vyvíjí obraz generalizované vaskulitidy malých cév s extenzivní mikrotrombotizací, v těžkých případech stav komplikuje obraz syndromu diseminované intravaskulární koagulace;

- **poškození myokardu v důsledku hypoxemie** – stav vzniká v důsledku hypoxemie při těžkém respiračním postižení plic, je komplikován tromboembolickými potížemi;
- **zhoršení preexistujícího onemocnění kardiovaskulárního systému.**

Souhrnně jsou tyto mechanismy zachyceny na obrázku č. 1. Je třeba si uvědomit, že tyto mechanismy nepůsobí samostatně, ale v kombinaci. Výsledkem působení těchto faktorů je poškození kardiomyocytů a následné uvolnění srdečních troponinů do cirkulace, kde je možné je detegovat.



▲ Obr. 1: Patogeneze poškození myokardu v průběhu infekce SARS-CoV-2; přímé toxické působení je zprostředkováno vazbou spike proteinu na ACE2. Upraveno podle Lopez-Pacheco M. et al.¹¹



Klinický obraz poškození kardiiovaskulárního systému při onemocnění SARS-CoV2

Klinicky se poškození myokardu projevuje širokým spektrem klinických obrazů. Patří mezi ně srdeční selhání vzniklé na podkladě myokarditidy (srdeční selhání se sníženou i zachovalou ejekční frakcí), perikarditida, endokarditida, široké spektrum arytmií (včetně maligních), tako-tsubo kardiomyopatie, akutní koronární syndromy. Mezi ostatní postižení kardiiovaskulárního systému náleží následky hyperkoagulačního stavu navozeného infekcí SARS-CoV2: vznik plicní hypertenze, žilní tromboembolismus zahrnující trombózu hlubokého žilního systému a plicní embolizaci, zvýšenou tvorbu trombů v arteriálním řečišti, tromby v oblasti chlopenních náhrad a řadu dalších.

Je třeba mít na paměti zhoršení preexistujících kardiiovaskulárních onemocnění v důsledku onemocnění SARS-CoV-2, a to v důsledku primárního onemocnění plic, respirační insuficience provázené těžkou hypoxemií, v některých případech septickým stavem. Tyto stavy přinášejí velké nároky na funkci celého

kardiiovaskulárního systému, a proto nemocní, kteří mají preexistující kardiiovaskulární onemocnění (ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání, plicní hypertenzi, arytmiie, chlopenní vady, arteriální hypertenzi a řadu dalších onemocnění), jsou ohroženi progresí preexistujícího onemocnění, které je spojeno s vyplavením srdečních troponinů do cirkulace.

Klinický význam zvýšení hladiny srdečních troponinů v průběhu infekce SARS-CoV-2

Na základě doposud provedených studií (viz výše) bylo prokázáno, že ke zvýšení srdečních troponinů dochází u hospitalizovaných pacientů velmi často (až ve 40 %). Současně byla prokázána asociace zvýšené hladiny srdečních troponinů a sníženého přežívání pacientů. Tyto informace vedly k podstatnému zvýšení stanovení srdečních troponinů jako **potenciálně velmi důležitého markeru pro stratifikaci rizika této skupiny nemocných**. Současně vznikla nutnost tyto hladiny správně interpretovat, tak aby stanovení těchto markerů bylo skutečně efektivní. V této souvislosti byla

provedena řada studií na různých velkých souborech pacientů, prokazující tento vztah.^{3,12-15} Z těchto studií vyplývá několik důležitých faktů: k signifikantnímu zvýšení troponinu došlo častěji u nemocných s preexistujícím onemocněním kardiiovaskulárního systému (arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, arytmie), u některých pacientů nastal pouze mírný vzestup troponinů, u jiných byl tento vzestup dynamický, dosahoval velmi zvýšených hodnot, zpravidla koreloval s velmi těžkým klinickým stavem a byl významně asociován se zvýšenou mortalitou těchto nemocných. Podobně se vysoké hladiny srdečních troponinů vyskytovaly u nemocných, u kterých došlo k rozvoji srdečního selhání (například na podkladě myokarditidy) či ke vzniku akutního koronárního syndromu. Na tyto poznatky navázala analýza 3 011 pacientů mezinárodního registru CAPACITY-COVID, která tyto poznatky potvrdila a data rozpracovala pro jednotlivé typy kardiiovaskulárních onemocnění.¹⁶

Na základě analýz řady observačních studií vznikly první pokusy o efektivní interpretaci zvýšených hodnot srdečních troponinů v klinické praxi. Jeden z prvních významných návrhů interpretace zvýšených hodnot srdečních troponinů v průběhu infekce SARS-CoV-2 přinesli autoři Yader Sandoval, James L. Januzzi Jr. a Allan S. Jaffe v časopise Journal of Americal College of Cardiology.² Tento návrh doporučuje interpretovat zvýšenou hladinu srdečních troponinů nejenom z kvalitativního hlediska (absolutní výše hodnoty troponinu), ale především z hlediska dynamiky. Na základě toho klasifikuje zvýšenou hladinu troponinu jako: 1) chronické myokardiální poškození, 2) akutní neischemické poškození myokardu nebo 3) ischemické poškození myokardu (akutní infarkt myokardu):

- **chronické myokardiální poškození** je charakterizováno zvýšením hladiny srdečního troponinu nad 99. percentil a současně *změna hladiny troponinu*



v čase (zpravidla 24–48 hodin) nepřesáhne 20 % naměřené hodnoty. Tento stav je velmi častý u nemocných s preexistujícím onemocněním kardiovaskulárního systému (chronická ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, kardiomyopatie, hypertenze, chronická onemocnění ledvin). I u těchto nemocných byla prokázána asociace zvýšené hladiny troponinů a horší prognózy těchto nemocných;

- **akutní neischemické poškození myokardu** je charakterizováno zvýšením hladiny srdečních troponinů nad 99. percentil a současně *nárůstem hladiny v čase alespoň o 20 %*. Tyto stavy mohou být způsobeny přímým poškozením myokardu v důsledku myokarditidy, přímého poškození kardiomyocytu virem SARS-CoV-2, stresovou kardiomyopatií či akutním srdečním selháním. Nebo mohou vznikat v důsledku primárně nekoronárního onemocnění (kritický stav, seps, plicní embolizace);
- **akutní infarkt myokardu** jako projev ischemie myokardu – hodnota srdečních troponinů zřetelně přesahuje 99. percentil a má *obvyklou dynamiku akutních koronárních syndromů*. Zpravidla jde o akutní infarkt myokardu 1. typu vzniklý v důsledku aterosklerotického uzávěru koronární tepny, nebo se jedná o infarkt myokardu 2. typu vzniklý v důsledku respiračního selhání s těžkou hypoxií, tachyarytmií či šokového stavu s hypertenzí.

Tento přístup, který hodnotí dynamiku hladiny troponinu v čase, umožňuje identifikovat méně rizikové pacienty (stabilní, mírně zvýšená hladina troponinu) a rizikové pacienty (hladina troponinu stoupá v čase). Aby byla interpretace zjištěných hodnot troponinu správná, je třeba výsledky stanovení posuzovat v celkovém kontextu, tedy především z pohledu klinického obrazu, komorbidit, změn elektrokardiogramu, zobrazovacích metod (echokardiografie, případně

CT či magnetické rezonance) a výsledků ostatních vyšetření (hodnota natriuretických peptidů, acidobáze, CRP, D-dimerů a podobně).

Tento přístup akceptovala a rozpracovala ESC Study Group on Biomarkers in Cardiology Evropské asociace akutní kardiologie.¹ Na základě stanoviska této skupiny je nutné posuzovat zjištěné hodnoty troponinů vždy v kontextu celkového klinického stavu a s ohledem na výsledky ostatních vyšetření (EKG, zobrazovacích metod a ostatních laboratorních vyšetření). Podle této analýzy:



- **zvýšení troponinu (nad 99. percentil normy, avšak pod hodnotu trojnásobku ULN*) v prvních 24 hodinách a v dalším průběhu stacionární** (bez vývoje), detekovatelné až u 20 % nemocných se SARS-CoV-2, *reflektuje spíše preexistující onemocnění kardiovaskulárního systému* (hypertenze, chronická ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, fibrilaci síní), dále je často asociováno s diabetem mellitem, renálním onemocněním, nižší hodnotou hemoglobinu, hypo-

hypertenzí nebo tachykardií, a pokud tento stav není provázen jasnými ischemickými změnami na EKG či absentuje typická bolest na hrudi, není indikace pro vyšetření koronárních tepen;

- **zvýšení troponinu $\geq 3x$ ULN** – v případě absence kritického stavu (především ARDS) může jít o myokarditidu, tako-tsubo kardiomyopatii nebo infarkt myokardu 1. typu:
 - v případě přítomnosti elevací ST segmentů na EKG (STEMI) je indikace pro rychlou selektivní koronarografii, event. perkutánní

intervenci provedenou v ochranném režimu, v ostatních případech je doporučena echokardiografie nebo magnetická rezonance myokardu k průkazu snížení funkce myokardu, poruchy kinetiky (např. při myokarditidě);

- v případě, že je pacient v kritickém stavu (septický šok, těžká pneumonie, ARDS), zvýšená hladina troponinu signalizuje poškození myokardu odpovídající infarktu myokardu typu 2.

* **ULN** – Upper Limit of Normal – horní limit normálních hodnot



Souhrn pro praxi

Onemocnění SARS-CoV-2 je relativně často provázeno zvýšenými hladinami srdečních troponinů. Dosavadní studie prokázaly, že existuje asociace mezi zvýšenou hladinou troponinů a rizikem těžkého průběhu (případně úmrtí) pacienta. Zvýšení srdečních troponinů u těchto pacientů je multifaktoriální, podílí se

na něm nejenom přímé toxické poškození kardiomyocytu virem SARS-CoV-2, ale také ostatní faktory, mezi které patří cytokinová bouře, hypoxemie vzniklá v důsledku těžkého respiračního selhání, koagulopatie provázející toto onemocnění, přičemž vše probíhá v terénu preexistujícího onemocnění kardiovaskulárního systému. Za účelem správné interpretace zjištěných hodnot je nutné

sledovat nejenom zjištěnou hodnotu troponinu, ale především její dynamiku. To vše je nutné posuzovat v kontextu celého klinického obrazu, který zahrnuje vyhodnocení anamnézy, symptomů, EKG, zobrazovacích metod a ostatních výsledků laboratorních vyšetření. Z výše uvedených důvodů má stanovení srdečních troponinů v průběhu onemocnění SARS-CoV-2 nezastupitelný význam.



prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

FN Hradec Králové, I. interní kardiologická klinika, Sokolská 581, Hradec Králové – Nový Hradec Králové
Kontakt: radek.pudil@fnhk.cz

Pracuje jako zástupce přednosty I. interní kardiologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Věnuje se problematice neinvazivní kardiologie, kardiomarkerů a srdečního selhání. Kardiotoxicita je jedním z témat jeho výzkumné činnosti. Ve volném čase se věnuje sportovnímu potápění.

LITERATURA

1. Mueller C, Giannitsis E, Jaffe AS, Huber K, Mair J, Cullen L, Hammarsten O, Mills NL, Mockel M, Krychtiuk K, Thygesen K, Lindahl B, Association ESCSGoBiCotACC. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Feb 28.
2. Sandoval Y, Januzzi JL, Jr., Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 8; 76(10): 1244-1258.
3. 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 Feb 15; 395(10223): 497-506.
4. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, Chaudhry F, De Freitas JK, Fayad ZA, Pinney SP, Levin M, Charney A, Bagiella E, Narula J, Glicksberg BS, Nadkarni G, Mancini DM, Fuster V, Mount Sinai CIC. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4; 76(5): 533-546.
5. 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 Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7): 802-810.
6. Vasile VC, Chai HS, Khambatta S, Afessa B, Jaffe AS. Significance of elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with acute respiratory disease. *Am J Med*. 2010 Nov; 123(11): 1049-1058.
7. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28; 378(26): 2540-2541.
8. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7): 831-840.
9. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY, Group HUSS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003 May 24; 361(9371): 1767-1772.
10. Kraaij-Dirkzwager M, Timen A, Dirksen K, Gelinck L, Leyten E, Groeneveld P, Jansen C, Jonges M, Raj S, Thurkow I, van Gageldonk-Lafeber R, van der Eijk A, Koopmans M, Netherlands ME-Coitot. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, May 2014. *Euro Surveill*. 2014 May 29; 19(21).
11. Lopes-Pacheco M, Silva PL, Cruz FF, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, Morales MM, Caruso Neves C, Rocco PRM. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front Physiol*. 2021; 12:593223.
12. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28; 323(16): 1612-1614.
13. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21; 382(21): 2012-2022.
14. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395(10239): 1763-1770.
15. 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. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1054-1062.
16. Linschoten M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*. 2020 May 14; 41(19): 1795-1796.