

Kardiologiczne powikłania w zakażeniach wirusami SARS-CoV-2 oraz grypy – podobieństwa i różnice

Cardiological complications in viral infections of SARS-CoV-2 and influenza virus – similarities and differences

stud. Agata Olecka¹, stud. Jakub Smęt¹, dr n. med. Grzegorz Jan Horszczaruk¹,
dr n. med. Aleksandra Stangret¹, prof. dr hab. n. med. Dariusz Kosior^{1,2}

¹ Wydział Medyczny, Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie
Dziekan: dr hab. n. med. Filip Szymański, prof. uczelni

² Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii Klinicznej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kosior

WSTĘP

Zagrożenia zdrowotne związane z pandemią COVID-19 są obecnie gorącym tematem ogólnowsiatkowej dyskusji, daleko wykraczającej poza zakres *stricte* medycyny. W dyskursie publicznym zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 często jest porównywane z grypą. Zauważono, iż droga szerzenia się oraz objawy kliniczne w przypadku zakażenia oboma tymi wirusami są podobne. Zarówno w COVID-19, jak i w grypie nierzadkie jest też występowanie powikłań związanych z układem sercowo-naczyniowym. Dlatego interesująca wydaje się próba zestawienia powikłań kardiologicznych w przebiegu zakażenia wirusem grypy i wirusem SARS-CoV-2.

W trakcie różnych infekcji wirusowych kardiomiocyty mogą być uszkodzane w wyniku bezpośredniego działania wirusa lub też pośrednio, poprzez odpowiedź zapalną organizmu. W efekcie tzw. burzy cytokinowej i odpowiedzi zapalnej o charakterze ogólnoustrojowym dochodzi do groźnych powikłań obejmujących wiele narządów, w tym również dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Należy podkreślić, że ani koronawirusy, ani wirusy grypy nie cechują się typowym kardiotropizmem, a ich oddziaływanie na układ sercowo-naczyniowy zachodzi w mechanizmie kardiotoxyczności lub powinowactwa do receptorów ACE. Zapalenie mięśnia sercowego w infekcji wirusem grypy stanowi efekt patologicznych mechanizmów immunologicznych. W przypadku COVID-19 mięsień sercowy jest uszkodzany głównie w wyniku burzy cytokinowej (wtórnej do zaburzeń równowagi między poszczególnymi subpopulacjami limfocytów T), a także z powodu nieprawidłowego działania osi receptor ACE2–angiotensyna. Nie należy przy tym zapominać, iż do uszkodzenia miokardium może również dochodzić wskutek zaburzeń w układzie oddechowym, wtórnie do hipoksemii i hipoksji tkankowej [1–3].

Aktywacja procesu zapalnego w mięśniu sercowym może prowadzić do zmian w kardiomiocytach, tkance śródmiąższowej, naczyniach wieńcowych czy osierdziu. Konsekwencją zmian zapalnych na poziomie tkankowym jest m.in. aktywacja procesów włóknienia na poziomie narządowym, prowadząca w konsekwencji do zaburzeń

kurczliwości ścian lewej komory i do rozwoju niewydolności serca. Szacuje się, że nawet do 70% kardiomiopatii idiopatycznych powstaje w efekcie przebiecia wirusowego zapalenia mięśnia sercowego.

Dotychczasowe dane dotyczące przebiegu COVID-19 są niepokojące i mogą wskazywać na stosunkowo częste występowanie powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu infekcji SARS-CoV-2. Istotne jest zatem wdrożenie właściwego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, zarówno w fazie ostrej infekcji wirusowej, jak i w okresie poinfekcyjnym. Ze względu na masowy charakter zakażeń SARS-CoV-2 oraz grypy istnieje potrzeba ciągłego aktualizowania rzeczywistej częstości występowania powikłań związanych z infekcją oraz szczegółowego zrozumienia mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do powikłań sercowo-naczyniowych w populacji zakażonych.

POTENCJALNY MECHANIZM WNIKANIA WIRUSA SARS-COV-2 I GRYPY DO KOMÓREK ORAZ ZMIAN PATOLOGICZNYCH NA POZIOMIE KOMÓRKOWYM I TKANKOWYM

Wirus SARS-CoV-2 przyłącza się do komórek gospodarza za pomocą swoistego białka szczytowego (*spike protein*), wykorzystując przy tym receptor dla enzymu konwertującego angiotensynę (ACE2) w procesie fuzji z błoną komórkową. Receptor ACE2 wykazuje ekspresję m.in. w układzie sercowo-naczyniowym, w tym w komórkach śródbłonna oraz komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a także w fibroblastach, co pozwala wirusowi SARS-CoV-2 na wnikanie do komórek układu sercowo-naczyniowego [2]. Ponadto poprzez związanie wirusa SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 następuje utrata funkcji enzymatycznej tego receptora [4, 5]. W warunkach fizjologicznych do receptora ACE2 przyłącza się angiotensyna II, która następnie jest hydrolizowana do angiotensyny I – substancji o działaniu rozkurczającym i przeciwzapalnym. Po związaniu wirusa SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 brak jest możliwości hydrolizy angiotensyny II do angiotensyny I. Następuje więc wzrost stężenia angiotensyny II, co z kolei powoduje skurcz i przebudowę naczyń, stan zapalny oraz zwłóknienie.

Okazuje się jednak, że niektóre wirusy grypy także mogą oddziaływać na receptor ACE2. W badaniach prowadzonych przez Liu i wsp., a także Zou i wsp. na modelach mysich stwierdzono obniżenie ekspresji ACE2 po zakażeniu wirusem grypy A [6]. W tym przypadku zmniejszenie stężenia ACE2 wydaje się jednak spowodowane innym mechanizmem, polegającym na rozszczepieniu ACE2 przez neuraminidazy uwalniane z wirionów grypy. SARS-CoV-2 oraz wirus grypy mogą zatem oddziaływać na układ sercowo-naczyniowy w podobny sposób – poprzez regulację czynności receptora ACE2, wpływając tym samym na wzrost stężenia angiotensyny II.

PORÓWNANIE PATOMECHANIZMÓW ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH ZWIĄZANYCH Z COVID-19 I WIRUSEM GRYPY

Wiele mechanizmów oddziaływania wirusa SARS-CoV-2 i grypy na układ sercowo-naczyniowy jest do siebie zbliżonych. Zasadnicze podobieństwa zostały wyszczególnione poniżej:

- Zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych poprzez bezpośrednie wnikanie do komórek mięśnia sercowego za pomocą właściwych dla danej wirusa receptorów lub pośrednio poprzez ogólnoustrojową odpowiedź zapalną.
- Indukowanie tzw. burzy cytokin, powstającej w wyniku gwałtownej nadmiernej reakcji immunologicznej na zakażenie wirusowe. Nadprodukcja cytokin prozapalnych wywołuje liczne niekorzystne zmiany w sercu i naczyniach krwionośnych.
- Aktywacja czynników krzepnięcia, proteazy fibrynolizy i zakrzepicy immunologicznej, sprzyjające pojawieniu się koagulopatii. Należy jednak zaznaczyć, że indukcja czynników krzepnięcia wydaje się relatywnie wyższa u pacjentów z COVID-19 w porównaniu z pacjentami zakażonymi wirusem grypy.
- Podwyższenie poziomu inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasma activator inhibitor 1*).
- Powikłania zakrzepowo-zatorowe w wyniku małopłytkowości immunologicznej. Jednakże badanie z próbek z autopsji od pacjentów z COVID-19 i pacjentów z H1N1 wykazało aż dziewięciokrotnie więk-

szą liczbę mikroskręplin pęcherzykowych u pacjentów z COVID-19 w porównaniu z pacjentami zakażonymi grypą.

Istnieją też jednak istotne różnice w patomechanizmach oddziaływania SARS-CoV-2 i wirusów grypy w układzie sercowo-naczyniowym (tab. 1).

Tabela 1. Odmienności patomechanizmów działania wirusów grypy oraz SARS-CoV-2 w układzie sercowo-naczyniowym.

Porównywana cecha	Wirus grypy	SARS-CoV-2
Typ interferonu indukowany w nabłonku oddechowym	IFN I, IFN II	IFN I, IFN III (niska indukcja)
Poziom indukcji czynników krzepnięcia	niższy	wyższy
Ryzyko zgonu związanego z wysokim poziomem D-dimerów	niższe	wyższe
Częstotliwość wystąpienia zdarzeń zakrzepowych korelujących z infekcją śródbłonka	niska	wysoka (w COVID-19 obserwowany <i>endothelitis</i>)

Komentarz do tabeli:

- Różnice w produkcji IFN podczas zakażenia wirusem grypy i SARS-CoV-2 mogą wpływać na odmienności powikłań sercowo-naczyniowych w obu zakażeniach.
- Różne ryzyko zgonu u chorych z podwyższonym stężeniem D-dimerów, w zależności od rodzaju wirusa, może wynikać z odmiennego wpływu na czynniki krzepnięcia oraz udziału różnych typów mediatorów zapalenia.
- Zakażenie SARS-CoV-2 wywołuje zapalenie śródbłonka, co wydaje się wynikać z dużego powinowactwa tego wirusa do śródbłonkowych receptorów ACE2. Indukcja apoptozy i pyroptozy zdaje się odgrywać ważną rolę w uszkodzeniu komórek śródbłonka u pacjentów z COVID-19. Zapalenie śródbłonka (*endothelitis*) może wyjaśniać ogólnoustrojowe upośledzenie funkcji mikrokrążenia w różnych łóżyskach naczyniowych i groźne kliniczne następstwa u pacjentów z COVID-19 [7, 8].

OSTRE ZESPOŁY WIEŃCOWE

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) występują jako powikłanie zarówno COVID-19, jak i grypy. Częstość tego powikłania szacuje się na ok. 0,5–0,6% pacjentów w przypadku SARS-CoV-2, która jednak wzrasta ok. 13 razy u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (OIT) i sięga wówczas ok. 8% [9–11]. Natomiast w przypadku grypy ogólną częstość występowania OZW szacuje się na poziomie 1,1% [10]. Należy zaznaczyć, że liczby dotyczące częstości występowania OZW jako powikłania po grypie mogą być zaniżone ze względu na fakt, iż testy genetyczne lub antygenowe w przypadku infekcji grypowych nie są powszechnie wykonywane, tak jak ma to miejsce w zakażeniu SARS-CoV-2. Rozpoznawanie grypy opiera się zatem niemal wyłącznie na objawach klinicznych. Potencjalne mechanizmy leżące u podstaw OZW spowodowanych infekcją wirusową obejmują pęknięcie blaszki miażdżycowej, skurcz tętnicy wieńcowej bądź tworzenie się mikrozakrzepów w wyniku ogólnoustrojowego stanu zapalnego lub burzy cytokin. Przykładowo aktywowane makrofagi wydzielają kolagenazy rozkładające kolagen stanowiący główny składnik czapeczki włóknistej na blaszkach miażdżycowych, co może prowadzić do jej pęknięcia. Wiadomo również, że aktywowane makrofagi wydzielają czynnik tkankowy – silny prokoagulant, sprzyjający tworzeniu się skrzepiny na pękniętej blaszce miażdżycowej [12]. U chorych na COVID-19 indukcja czynników krzepnięcia jest stosunkowo wysoka w porównaniu z pacjentami zakażonymi wirusem grypy. Natomiast w infekcji grypowej kolejnym prawdopodobnym mechanizmem zawału mięśnia sercowego jest indukcja płucnych interferonów typu I i II. Indukcja syntezy płucnych interferonów typu I i III sprzyjająca wystąpieniu OZW w przebiegu grypy jest zaś znacznie niższa w przypadku pacjentów z COVID-19 [13].

Warta odnotowania wydaje się obserwacja grupy 28 pacjentów przeprowadzona we Włoszech – sugerująca możliwość występowania OZW u chorych z COVID-19 nawet przy braku cech zapalenia ogólnoustrojowego. W obserwacji tej u 24 pacjentów zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST był pierwszym klinicznym objawem zakażenia SARS-CoV-2, jeszcze przed uzyska-

niem dodatniego wyniku testu. Nie można jednak z całą pewnością stwierdzić, czy wystąpienie OZW u chorych z rozpozną infekcją koronawirusem pozostawało w związku przyczynowo-skutkowym, a nie było zwykłą koincydencją [14].

Pandemia COVID-19 wpłynęła na leczenie i występowanie powikłań zawału serca także w inny sposób. Po jej wybuchu liczba pacjentów zgłaszających się do szpitali z powodu zawału serca paradoksalnie wyraźnie spadła. Badania prowadzone przez szpital Nihon University Itabashi w Tokio w Japonii wykazały, że w okresie pandemii zaobserwowano co prawda wzrost liczby pacjentów ze STEMI o 1,9%, ale jednocześnie – w porównaniu z okresem sprzed pandemii – miał miejsce spadek liczby chorych z NSTEMI o niemal 30%. Podobną zależność stwierdzano w innych krajach, w tym również w Polsce. Spadek liczby osób zgłaszających się do szpitala z powodu zawału serca może sugerować, że nie zgłaszały się one w momencie pojawienia się pierwszych objawów OZW w obawie zakażenia się wirusem SARS-CoV-2 w szpitalu. Lęk pacjentów przed zachorowaniem na COVID-19, nierzadko podsycany przez przekaz obecny w mediach elektronicznych, mógł więc doprowadzić do spadku liczby zawałów leczonych prawidłowo we właściwym czasie – co najprawdopodobniej przełoży się na wzrost występowania wczesnych i późnych powikłań zawału [15].

Warto także zwrócić uwagę na kolejny ważny aspekt, związany z danymi statystycznymi dotyczącymi powikłań po infekcji wirusowej. Zgon w przebiegu zawału mięśnia sercowego, który wystąpił u pacjenta w trakcie lub bezpośrednio po infekcji wirusem grypy, nierzadko bywa klasyfikowany jedynie jako powikłanie choroby wieńcowej, a nie infekcji *sensu stricto*. Z tego powodu informacja o przebytej grypie w akcie zgonu często zostaje pominięta, co powoduje fałszywe zaniżenie statystyk o doprowadzających do zgonu zawałach serca jako powikłania pogrypowego. Z drugiej strony u pacjentów z grypą i zapaleniem płuc świeży zawał serca może zostać przeoczony, gdy takie objawy, jak: duszność, ból w klatce piersiowej, hipoksemia, gorączka i leukocytoza, przypisywane są jedynie samemu zapaleniu płuc [16].

Intensywne środowisko zapalne i prozakrzepowe, charakterystyczne dla zakażenia SARS-CoV-2, może predysponować do powstawania podostrej lub późnej zakrzepicy w stencie. Burza cytokin, która pojawia się 5–7 dni po wystąpieniu objawów COVID-19, sprzyja zapoczątkowaniu kaskady krzepnięcia, aktywacji płytek krwi – odpowiedzialne są za to IL-6 i czynnik tkankowy (powodujący też wzrost syntezy trombiny i fibryny). Szacuje się więc, iż zakrzepica w stencie w przebiegu COVID-19 może występować nawet 4 razy częściej niż zwykle [17–19].

ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

Kolejnym powikłaniem ze strony układu sercowo-naczyniowego występującym w wyniku infekcji wirusowej jest zapalenie mięśnia sercowego. Zarówno w przebiegu infekcji SARS-CoV-2, jak i w wyniku zarażenia wirusem grypy jest ono trudne do zidentyfikowania, ze względu na brak możliwości pewnego wyeliminowania innych przyczyn mogących powodować *myocarditis* [1, 20, 21]. Dowody na zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 ograniczają się jednak do opisów pojedynczych lub serii przypadków. Utrudnia to możliwość ustalenia definitywnego związku zapalenia mięśnia sercowego z infekcją SARS-CoV-2 [22]. Mimo iż obraz kliniczny jest często określany jako zapalenie mięśnia sercowego, w większości przypadków zajęcie mięśnia sercowego przez wirus SARS-CoV-2 nie zostaje udowodnione w sposób jednoznaczny. Do tej pory stosunkowo nieliczne opisy przypadków dostarczają danych na temat patologii tkanki mięśnia sercowego u pacjentów z COVID-19. Wyklucza to obecnie wyciąganie ostatecznych wniosków na temat relacji między zachorowaniem na COVID-19 a wystąpieniem *myocarditis* [23]. W badaniach patologicznych RNA wirusa można było wykryć w 5/12 (42%) i 24/39 (61%) autopsji ofiar COVID-19 [24]. Co ciekawe, pomimo stosunkowo dużej częstości występowania genomu wirusa u chorych zainfekowanych wirusem SARS-CoV-2, u żadnego pacjenta nie stwierdzono typowych cech ostrego zapalenia mięśnia sercowego. Przyjęto więc, że wirus jest obecny w przestrzeni śródmiąższowej i makrofagach, gdyż w kardiomiocytach nie odnaleziono materiału genetycznego SARS-CoV-2 [25, 26].

W przypadku wirusa grypy typu A jest podobnie, mimo potencjalnego uszkodzenia serca wskutek odpowiedzi zapalnej na infekcję doniesienia o detekcji materiału wirusowego w ludzkim mięśniu sercowym są rzadkie [27]. Być może do zmian zapalnych w mięśniu sercowym dochodzi nie w okresie ostrej infekcji wirusowej, lecz później. W badaniu obejmującym osoby młode, których średnia wieku wynosiła ok. 36 lat, wyzdrowiałe z zapalenia płuc o umiarkowanym nasileniu wywołanego przez COVID-19 bez wcześniej choroby sercowo-naczyniowej (z wyjątkiem nadciśnienia u 8%), wykonano rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) serca po 47 dniach od wystąpienia objawów kardiologicznych. Objawy uszkodzenia mięśnia sercowego stwierdzono w obrazie MRI u prawie 60% chorych [28]. Jeśli chodzi o zapalenie mięśnia sercowego związane z gripą, należy przypomnieć, iż często występuje ono bez poważniejszych powikłań ze strony układu oddechowego. W jednym z badań tylko 40% (6/15) pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego w przebiegu grypy miało również udokumentowane zapalenie płuc [29]. Sugeruje to, że uszkodzenie mięśnia sercowego może być powikłaniem po stosunkowo łagodnym przebiegu infekcji grypowej układu oddechowego.

Porównując powikłania sercowo-naczyniowe wywołane zakażeniem SARS-CoV-2 i wirusem grypy, należy również wziąć pod uwagę czas, jaki mija od zakażenia wirusem do oceny symptomów kardiologicznych będących następstwem infekcji wirusowej. Zwróćmy uwagę na fakt, że bardzo wysoka częstość (60%) zapalenia mięśnia sercowego i równie wysoka częstość (78%) nieprawidłowości w obrazie MRI serca u pacjentów z COVID-19 została stwierdzona dopiero 2 miesiące od zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [30]. W przypadku grypy, jak donosi opis serii przypadków dotyczących zapalenia mięśnia sercowego związanego z podtypem wirusa H1N1pdm2009, średni czas od wystąpienia objawów grypy do zajęcia serca, wynosił 5,4 dnia. U 51% pacjentów z grypowym zapaleniem mięśnia sercowego objawy kardiologiczne występowały od 1. do 3. dnia choroby. W 13 (24%) z 58 przypadków *myocarditis* współwystępował z zapaleniem płuc [31]. Interesujące jest podsumowanie wyników 277 sekcji zwłok serca z 22 opublikowanych badań, które wykazało, że zapalenie mięśnia sercowego występuje rzadko w chorobie

COVID-19 – potwierdzono je jedynie w przypadku 7,2% autopsji chorych zmarłych w wyniku tej choroby. W przypadkach tych zapalenie mięśnia sercowego rozpoznano jako nieswoiste nacieki zapalne, w 1,4% jako nacieki typowo limfocytarne [32].

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW I INNE ZABURZENIA RYTMU SERCA

Infekcja wirusowa może skutkować powikłaniami w postaci zaburzeń rytmu serca. Najczęściej obserwowaną arytmia jest migotanie przedsionków. Częstość występowania tego powikłania wynosi 12,4% – w przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 oraz 15,8% – w przypadku chorych na gripę. Najczęściej zdarza się ono u pacjentów z gripą sezonową [8]. Statystyki te dotyczą dość dużej populacji badanej: ok. 90 tys. chorych na COVID-19 i ok. 46 tys. chorych na gripę. Pacjenci z COVID-19 częściej byli otyli lub z nadwagą, częściej mieli cukrzycę, nadciśnienie i dyslipidemię. Natomiast u pacjentów z gripą częściej występował wywiad przewlekłej niewydolności serca, choroby naczyń obwodowych, przewlekłej obturacyjnej choroby układu oddechowego, marskości wątroby lub niedokrwistości z niedoboru żelaza [10].

ŻYLNIA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA I ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

Istnieje wiele opisów przypadków dotyczących zatorowości płucnej jako powikłania po przebytych COVID-19 lub grypie. Dokładny patomechanizm koagulopatii prowadzącej do zatoru tętnicy płucnej (PE, *pulmonary embolism*) w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 nie jest w pełni poznany, ale wydaje się wieloczynnikowy [33, 34]. Podobnie istnieje niewiele danych na temat możliwego związku między ostrymi infekcjami dróg oddechowych wywołanymi przez wirusy grypy a występowaniem żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej [35]. Należałoby więc w przyszłości położyć większy nacisk na poznanie i zrozumienie związku między ostrymi infekcjami dróg oddechowych a występowaniem PE. U pacjentów hospitalizowanych we Francji z powodu COVID-19 lub grypy sezonowej zatorowość płucna jako powikłanie infekcji wi-

rusowej układu oddechowego występowała z częstością 3,4% w przypadku chorych na COVID-19 i 0,9% w przypadku chorych na grypę sezonową [10]. Jednakże wysoką częstość występowania zatorowości płucnej związanej z COVID-19 stwierdzono w innym badaniu, przeprowadzonym u 184 pacjentów hospitalizowanych na OIT – u 31% z nich wystąpiły powikłania zakrzepowe, stanowiące 81% wszystkich incydentów zakrzepowych [36]. Istotnym wskaźnikiem wykorzystywanym w procesie diagnostycznym zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej jest oznaczenie poziomu D-dimerów w osoczu. Wzrost stężenia D-dimerów koresponduje z ciężkością przebiegu zapalenia płuc i jest również związany z wyższym ryzykiem wystąpienia PE [5, 37]. W badaniach porównawczych przeprowadzonych przez Yang Mei i wsp. [38] miano D-dimerów było od początku podwyższone w obu chorobach. Poziom tego biomarkera nadal wzrastał u chorych na COVID-19, lecz ze względu na brak systematycznej oceny wartości tego parametru u pacjentów z grypą nie ma możliwości rzetelnej analizy porównawczej odnośnie do tego parametru. Wiadomo już natomiast, że chorzy na COVID-19 są narażeni na większe ryzyko ostrej zatorowości płucnej, a podwyższone poziomy D-dimerów przy przyjęciu są predyktorem powikłań zakrzepowych u pacjentów z COVID-19 [39]. Hospitalizowani pacjenci z COVID-19 są narażeni na większe ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – ze względu na nasilony stan zapalny, podwyższenie czynników transkrypcyjnych indukowanych niedotlenieniem, zwiększoną lepkość krwi oraz długotrwałe unieruchomienie. Podczas gdy wstępne, anegdotyczne doniesienia opisywały przypadki zatorowości płucnej rozpoznanej jednocześnie z umiarkowanie nasiloną chorobą COVID-19, nowsze badania sugerują, że żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe są zdecydowanie częstsze wśród pacjentów hospitalizowanych na OIT, pomimo systematycznej profilaktyki przeciwzakrzepowej [36].

Ostatnim wartym uwagi czynnikiem, który może predysponować do wystąpienia zatorowości płucnej, jest pogrubienie ściany naczyń krwionośnych. Według Bai i wsp. zgrubienie naczyń wydaje się wyraźnie częstsze u chorych z COVID-19 w porównaniu z zapaleniem płuc o podłożu innym niż w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 (59% vs 22%;

$p < 0,001$) [39]. Szczegółowy patomechanizm tych zmian pozostaje nie do końca wyjaśniony [40].

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Kolejnym powikłaniem, o którym należy wspomnieć, jest niewydolność serca (HF, *heart failure*). W przebiegu infekcji wirusowej może dojść zarówno do zaostrzenia przewlekłej HF, jak i jej powstania *de novo* [41]. Pacjenci z tym schorzeniem mają ograniczoną moc pracy serca (*cardiac power output*), a także wydolność nerek i płuc, co czyni ich bardziej podatnymi na powikłania spowodowane infekcją wirusową [42]. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że u chorych hospitalizowanych z powodu grypy niemal dwukrotnie częściej występuje wywiad przewlekłej HF w porównaniu z pacjentami hospitalizowanymi z powodu COVID-19 (8% vs ok. 14%) [10]. Z drugiej strony niewydolność serca *de novo* jest stosunkowo często stwierdzana w następstwie zakażenia SARS-CoV-2. Początek objawów HF w wyniku infekcji wirusowej jest obserwowany u ¼ pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, w tym aż u ½ przyjmowanych z tej przyczyny na OIT [41]. W przypadku grypy nie udało nam się znaleźć analogicznych danych. Szacuje się jednak, że w przebiegu tej choroby dochodzi nawet do 90 tys. zgonów rocznie w skali światowej z powodu zdarzeń na tle sercowo-naczyniowym [43].

PORÓWNANIE ŚMIERTELNOŚCI Z POWODU WIRUSA GRYPY I SARS-COV-2

Do niedawna Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) szacowała, że roczna śmiertelność z powodu grypy na całym świecie wynosi od 250 000 do 500 000 zgonów z dowolnej przyczyny związanej z zakażeniem. Jednak analizy statystyk z 2017 r. wykazały znacznie wyższą śmiertelność, wynoszącą 290 000–650 000 zgonów związanych z grypą – i to wyłącznie z przyczyn oddechowych [44, 45]. Na dzień 8 kwietnia 2021 r. można stwierdzić, że od początku pandemii COVID-19 zmarło 2 904 016 zakażonych (według danych worldometers.info). Na całym świecie ok. 3,4% zgłoszonych przypadków COVID-19 zakończyło się zgonem. Dla porównania szacuje się, iż grypa sezonowa zazwyczaj zabija mniej niż 1% zakażonych [46].

We Francji w okresie od 1 marca do 30 kwietnia 2020 r. z powodu COVID-19 hospitalizowano 89 530 pacjentów oraz 45 819 pacjentów z powodu grypy. Mediana wieku chorych wynosiła 68 lat w przypadku COVID-19 i 71 lat w przypadku grypy. Pacjenci z COVID-19 częściej byli otyli lub z nadwagą, częściej mieli cukrzycę, nadciśnienie i dyslipidemię niż pacjenci z grypą. Chorzy na grypę częściej mieli niewydolność serca, przewlekłą chorobę układu oddechowego, marskość wątroby i niedokrwistość z niedoboru żelaza. U pacjentów przyjmowanych do szpitala z rozpoznaniem COVID-19 częściej niż u chorych na grypę rozwijały się: ostra niewydolność oddechowa, zatorowość płucna, wstrząs septyczny lub udar krwotoczny. Rzadziej natomiast występowały zawał mięśnia sercowego bądź migotanie przedsionków. Śmiertelność szpitalna wśród osób z wyżej wymienionymi chorobami współistniejącymi była wyższa u pacjentów z COVID-19 niż u chorych na grypę (16,9% vs 5,8%) [10]. Wskaźnik śmiertelności z powodu COVID-19 wydaje się zatem wyższy niż w przypadku grypy sezonowej, mimo że obie choroby dotyczą głównie osób starszych (powyżej 65 lat) z potencjalnie słabszym układem immunologicznym. Większa śmiertelność z powodu COVID-19 w porównaniu z grypą może wynikać z różnic w chorobach współistniejących u pacjentów, patogenności wirusa, odporności populacji i odpowiedzi immunologicznej gospodarza na infekcję. W przypadku grypy od lat dostępne są szczepienia i zatwierdzone procedury leczenia. Natomiast ze względu na krótki czas od momentu pojawienia się wirusa SARS-CoV-2 w populacji brak jest jeszcze wypracowanego skutecznego schematu leczenia [10].

Trzeba jednak podkreślić, że nigdy wcześniej nie przeprowadzano masowo testów laboratoryjnych, w szczególności genetycznych (testy oparte na PCR) w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy; rozpoznanie tej choroby opierało się niemal wyłącznie na objawach klinicznych. W przypadku obecnej pandemii dzieje się jednak inaczej – zwłaszcza testy PCR stosowane są na masową skalę w rozpoznawaniu zakażenia SARS-CoV-2. Fakt ten może znacząco wpływać na statystyki związane z obiema porównywanymi chorobami.

PODSUMOWANIE

Porównawszy wpływ wirusa SARS-CoV-2 oraz wirusów grypy na układ sercowo-naczyniowy, można stwierdzić kilka zasadniczych różnic:

- Powikłania kardiologiczne związane z COVID-19 wydają się cięższe niż w przypadku grypy.
- Charakterystycznymi patologiami występującymi w przebiegu COVID-19 są ogólnoustrojowa dysfunkcja i zapalenie śródbłonka (*endotheliitis*) [7, 47].
- W przeciwieństwie do grypy w przebiegu COVID-19 dochodzi do pogrubienia ściany naczyń krwionośnych płuc [40].

Potrzebne są bardziej szczegółowe badania z dłuższym okresem obserwacji odległej, aby lepiej ocenić wpływ SARS-CoV-2 na układ sercowo-naczyniowy. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego jest nieco wyższa w przypadku pacjentów zakażonych grypą niż SARS-CoV-2 (1,1% vs 0,6%). Podobną zależność obserwujemy także w przypadku migotania przedsionków jako powikłania po infekcji wirusowej.

Obecnie trudno stwierdzić, czy zapalenie mięśnia sercowego stanowi bezpośrednie powikłanie infekcji wirusowej, czy raczej jest spowodowane nasiloną nieswoistą odpowiedzią zapalną. Zarówno w przypadku wirusa SARS-CoV-2, jak i wirusa grypy doniesienia o obecności materiału genetycznego wirusa w ludzkim mięśniu sercowym (kardiomiocytach) nie zostały bowiem wystarczająco potwierdzone. Zapalenie mięśnia sercowego związane z grypą często występuje bez poważniejszych powikłań ze strony układu oddechowego. Brak objawów infekcji wirusowej, zarówno w wyniku zakażenia wirusem SARS-CoV-2, jak i wirusem grypy, niekoniecznie zatem wyklucza powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Czas od momentu stwierdzenia infekcji do wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego wydaje się znacznie dłuższy w przypadku SARS-CoV-2 (kilka tygodni) niż w przypadku wirusa grypy (kilka dni). Występowanie odległych powikłań może być związane z tzw. *post-COVID syndrome*.

Wkład autorów/Authors' contributions:

A. Olecka: 30% (koncepcja pracy, opracowanie danych i piśmiennictwa, szczegółowe przygotowanie i opracowanie manuskryptu); J. Smęt: 30% (koncepcja pracy, opracowanie danych i piśmiennictwa, szczegółowe przygotowanie i opracowanie manuskryptu); G.J. Horszczaruk: 20% (koncepcja pracy, opracowanie danych i piśmiennictwa, opracowanie manuskryptu); A. Stangret: 10% (generalna koncepcja merytoryczna pracy, końcowe opracowanie manuskryptu); D.A. Kosior: 10% (generalna koncepcja merytoryczna pracy, końcowe opracowanie manuskryptu).

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Agata Olecka

01-991 Warszawa, ul. Heroldów 10A/60

e-mail: a.olecka@student.uksw.edu.pl

STRESZCZENIE

Zagrożenia zdrowotne związane z pandemią COVID-19 są obecnie tematem ogólnoswiatowej dyskusji. W dyskursie publicznym zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 często jest porównywane z grypą. Zauważono, iż droga szerzenia się oraz objawy kliniczne w przypadku zakażenia tymi wirusami są podobne. Podobieństwa dotyczą też powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Dlatego interesująca wydaje się próba zestawienia powikłań kardiologicznych w przebiegu zakażenia wirusem grypy i wirusem SARS-CoV-2. Aktywacja procesu zapalnego w mięśniu sercowym wskutek infekcji wirusowej może prowadzić do zmian w kardiomiocytach, tkance śródmiąższowej, naczyniach wieńcowych lub osierdziu. Konsekwencją zmian zapalnych jest m.in. aktywacja procesów włóknienia na poziomie narządowym, prowadząca do zaburzeń kurczliwości ścian lewej komory i do rozwoju niewydolności serca.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, grypa, wirus, powikłania kardiologiczne

ABSTRACT

The health risks of the COVID-19 pandemic are currently the subject of global debate. In the public discourse, SARS-CoV-2 coronavirus infection is often compared with the influenza virus. It was noticed that the route of spread and clinical symptoms, when infected with these viruses, are similar. The similarities also apply to complications in the cardiovascular system. That is why, an attempt to compare cardiological complications in the course of infection with influenza and SARS-CoV-2 viruses seems to be interesting. We juxtaposed differences and similarities in pathomechanisms of both viral infections and their clinical manifestation in cardiovascular system. Inflammatory process including endothelitis and activation of thrombosis look to be more pronounced in COVID-19. It should be noted that lack of massive PCR testing during epidemics of influenza, as it was deployed in pandemic of SARS-CoV-2, may affect statistics of infection and diagnosis of complications.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, influenza, virus, cardiological complications

Piśmiennictwo

1. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18: 169-93. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>.
2. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631-37. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
3. Gopal R, Marinelli MA, Alcorn JF. Immune Mechanisms in Cardiovascular Diseases Associated With Viral Infection. *Front Immunol.* 2020; 11: 570681. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570681>.

4. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10): 1456-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>.
5. Warner FJ, Smith AJ, Hooper NM et al. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61(21): 2704-13. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4240-7>.
6. Liu X, Yang N, Tang J et al. Downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by the neuraminidase protein of influenza A (H1N1) virus. *Virus Res.* 2014; 185: 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.03.010>.
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417-18.
8. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
9. Linschoten M, Peters S, van Smeden M et al. & CAPACITY-COVID collaborative consortium. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020; 9(8): 817-23. <https://doi.org/10.1177/2048872620974605>.
10. Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(3): 251-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0).
11. 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(5): 531-8. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
12. Libby P, Tabas I, Fredman G et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014; 114(12): 1867-79. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699>.
13. Gopal R, Marinelli MA, Alcorn JF. Immune Mechanisms in Cardiovascular Diseases Associated With Viral Infection. *Front Immunol.* 2020; 11: 570681. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570681>.
14. Arai R, Fukamachi D, Ebuchi Y et al. Impact of the COVID-19 outbreak on hospitalizations and outcomes in patients with acute myocardial infarction in a Japanese Single Center. *Heart Vessels.* 2021; 36(10): 1474-83. <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01835-w>.
15. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007; 28(10): 1205-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm035>.
16. 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(5): 531-8. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
17. Antuña P, Rivero F, Del Val D et al. Late Coronary Stent Thrombosis in a Patient With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(10): 1195-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2459>.
18. Cornelissen A, Kutyna M, Cheng Q et al. Effects of simulated COVID-19 cytokine storm on stent thrombogenicity. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021; 51553-8389(21)00183-4. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.03.023>.
19. Prieto-Lobato A, Ramos-Martínez R, Vallejo-Calcerada N et al. A Case Series of Stent Thrombosis During the COVID-19 Pandemic. *JACC Case Rep.* 2020; 2(9): 1291-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.024>.
20. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open.* 2020; 2(4): 278-85. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.05.005>.
21. Baral N, Adhikari P, Adhikari G et al. Influenza Myocarditis: A Literature Review. *Cureus.* 2020; 12(12): e12007. <https://doi.org/10.7759/cureus.12007>.
22. Ho JS, Sia CH, Chan MY et al. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020; 49(6): 681-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.08.013>.
23. Boukhris M, Hillani A, Moroni F et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol.* 2020; 36(7): 1068-80. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.018>.
24. Kurz DJ, Eberli FR. Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150: w20417. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20417>.
25. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1281-5. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
26. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9): 1463-71. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
27. Filgueiras-Rama D, Vasilijevic J, Jalife J et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(3): 876-89. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa117>.
28. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann V et al. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021; 19(1): 5-14. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021>.
29. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG et al. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017; 11(5): 372-93. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>.
30. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1265-73. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
31. Ukimura A, Satomi H, Ooi Y et al. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat.* 2012; 2012: 351979. <https://doi.org/10.1155/2012/351979>.
32. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol.* 2021; 50: 107300. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>.
33. Pabjan P, Błoniarczyk P, Stepień P et al. Pulmonary embolism complicating the course of COVID-19 – an underestimated condition? *Medical Studies/Studia Medyczne.* 2020; 36(3): 206-10. <https://doi.org/10.5114/ms.2020.99542>.
34. Sakr Y, Giovini M, Leone M et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2020; 10: 124. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00741-0>.
35. van Wissen M, Keller TT, Ronkes B et al. Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism. *Thromb J.* 2007; 5(1): 16. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-5-16>.
36. Potus F, Mai V, Lebrecht M et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 319(2): 277-88. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00195.2020>.
37. Bompard F, Monnier H, Saab I et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *European Respir J.* 2020; 56(1): 2001365. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
38. Mei Y, Weinberg SE, Zhao L et al. Risk stratification of hospitalized COVID-19 patients through comparative studies of laboratory results with influenza. *EClinicalMedicine.* 2020; 26: 100475. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100475>.
39. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020; 296(2): E46-E54. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>.

40. 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(5): 2440-7. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12805>.
41. Bader F, Manla Y, Atallah B et al. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(1): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10008-2>.
42. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(2): 112-17. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.011>.
43. Madjid M, Aboshady I, Awan I et al. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J.* 2004; 31(1): 4-13.
44. <https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2017/flu/en> (access: 21.01.2022).
45. Paget J, Spreeuwenberg P, Charu V et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health.* 2019; 9(2): 020421. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020421>.
46. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020> (access: 21.01.2022).
47. Gasecka A, Pruc M, Kukula K et al. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J.* 2021; 28(2): 353-54. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0028>.