

7До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на заповед №
РД-26-1302/09.06.2025 г.
на изпълнителния директор на
УМБАЛСМ " Н. И. Пирогов"

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев
Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична болница
член на жури за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по научна
специалност "Образна диагностика" на д-р Анелия Георгиева Партенова със заповед на
изпълнителния директор на УМБАЛСМ " Н. И. Пирогов"
№ РД-26-1302/09.06.2025 г.

Относно: дисертационен труд на д-р Анелия Георгиева Партенова, докторант свободна форма,
с тема на дисертационния труд
„Кардио магнитно-резонансна томография за оценка на промените след COVID-19“
научен ръководител проф. д-р Камелия Генова
област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.
Медицина, по докторска програма „Образна диагностика“.

Представените от на д-р Анелия Георгиева Партенова документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника за развитие на академичния съства на „УМБАЛСМ Н. И. Пирогов" ЕАД. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Кратки биографични данни

Д-р Анелия Георгиева Партенова е родена през 1992 г. в град Гоце Делчев. Средното си образование завършва в град Гоце Делчев през 2011 г. Получава професионална квалификация магистър по медицина през 2017 г. в Медицински университет София. През 2018 г. работи като лекар в Спешно отделение към УМБАЛ „Софиямед“. В началото на 2019 г. е зачислена като редовен специализант по образна диагностика в МБАЛ „Национална кардиологична болница“, където работи до 2024 г. През 2021 г. успоредно постъпва и към магнитно-резонансен център „СМДЛЮД Н. И. Пирогов“, където работи и до днес. През 2023 г. придобива специалност „Образна диагностика“. През 2024 г. работи в отделение по Образна диагностика към УМБАЛ „Света Екатерина“. От 2025 г. започва работа към „Клиника по образна диагностика“ към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, където работи и до днес.

Д-р Анелия Партенова е зачислена като докторант към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ през 2021 г. със заповед номер РО-26-1615/02.07.2021 г. в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионална област 7.1 Медицина, научна специалност Образна диагностика.

Д-р Партенова е член на Българската асоциация по радиология (БАР), Българското дружество по кардиоторакална рентгенология (БДКТР), Европейската асоциация по радиология (ESR) и Европейската асоциация по кардиоваскуларна радиология (ESCR). От 2024 г. е част от управителния съвет на Българското дружество по кардиоторакална рентгенология.

Д-р Партенова е автор на над 20 публикации и активно участва в български и международни научни форуми.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална. Дисертантът е започнал своите научни изследвания в началото на и ги провежда в разгар на COVID-19 пандемията. Да не забравяме, че това е период на задълбочено търсене на оптимална диагностика и лечение, при много неясноти свързани с новата болест.

Въпреки че COVID-19 е предимно респираторно заболяване, някои пациенти развиват и различни по тежест сърдечни усложнения по време на инфекцията или след преминаване на острия период. Още в първите доклади става ясно, че ССЗ са сред основните рискови фактори за тежко и фатално протичане на болестта. Анамнезата за придружаващи ССЗ е свързана с близо 5 пъти по-висока смъртност, в сравнение с пациентите без такава анамнеза. Освен това, подобни на други вирусни инфекции, SARS-CoV-2 може директно да засегне сърдечно-съдовата система и да доведе до усложнения като миокардит, остър коронарен синдром, ритъмно-проводни нарушения и венозни тромбоемболии.

Вирусните инфекции са най-често идентифицираните причини за развитие на остър миокардит. И все пак да не забравяме, че относително рядко в до-COVID-19 ерата се провеждаше КМРТ изследване при вирусни епидемии. Проучвания с коронавируса MERS-CoV са показали връзката им с развитието на миокардит. Остро увреждане на миокарда с повишени нива на сърдечните биомаркери или промени в електрокардиограмата е описано при 7–20% от пациентите с COVID-19 в ранните проучвания в Китай. Наличието на миокардна увреда в хода на инфекцията е свързано със значимо по-лоша прогноза. В проучване на 416 пациенти, хоспитализирани с COVID-19, 20% са имали белези на сърдечно увреждане, което е свързано с 5 пъти по-висока необходимост от инвазивна механична вентилация и 11-кратно по-висока смъртност.

Приложението на КМРТ в острата фаза на COVID-19 инфекцията е ограничено, основно поради голямата продължителност на изследването и нуждата от активно участие от страна на пациента, което е трудно при пациенти в тежко клинично състояние. Наличието на едем в миокарда е характерен белег, наблюдаван при голяма част от докладваните случаи. Степента на разпространение на едема варира – от дифузен до ограничен в отделни сегменти на миокарда. Друг характерен КМРТ белег е късното усилване в миокарда в резултат на некроза/фиброза по типа на неисхемична увреда. В острата фаза на заболяването друг наблюдаван белег е дифузната хипокинезия на лявата и/или дясната камера и много по-рядко сегментна хипокинезия.

Няколко публикации за КМРТ в по-ранните етапи от пандемията докладват притеснителни данни по отношение на миокардно засягане във връзка с COVID-19. Броят на пациентите е твърде малък за мащаба на болестта. Автори на по-големи наблюдения установяват миокардна увреда при 78% от пациентите. КМРТ изследване е проведено 2 месеца след началото на COVID-19. Към момента на изследването авторите установяват белези на персистиращо възпаление при 60% от пациентите, с удължено T2-време на релаксация, резултат на наличие на едем. T1-времето за релаксация е сигнификантно удължено при 78% от пациентите, късно усилване се наблюдава при 32%, а усилване на перикарда – при 32%. На проведената ендомиокардна биопсия при пациентите с най-разпространено засягане на миокарда се установява активно лимфоцитно възпаление. Нискостепенно намалена фракция на изтласкване е констатирана само при 6 пациенти, като средните стойности на фракцията на изтласкване при лицата след прекаран COVID-19 са по-ниски в сравнение с контролната група. Наличието на персистиращо активно възпаление в миокарда в тази група пациенти не корелира с тежестта на симптомите на заболяването. Други данни пък сочат, че лекото преболедуване на COVID-19 не се асоциира с по-висока честота на магнитно-резонансни находки.

COVID-HEART е най-голямото проспективно кохортно КМРТ проучване с 342 потвърдени случая на COVID-19 и повишени нива на тропонин (COVID+/Тропонин+). Пациентите от COVID+/Тропонин+ групата са изследвани с КМРТ на 28-мия ден от

изписването от болница и на 6-тия месец като се установява два пъти по-висока честота на левокамерна дисфункция и късно усилване в миокарда, в сравнение със съответните контролни групи. Наличието на възпаление в миокарда обаче се докладва в сравнително ниска честота - 6,7%. Типът на късно усилване е по неисхемичен и исхемичен тип, като включително е описан и микротромботичен модел на късно усилване (субсегментно и мултифокално). Наличието на късно усилване в миокарда е независим предиктор за големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE).

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Анелия Партенова е оформен на 193 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи на проучването, материали и методи, резултати и обсъждане, заключение, изводи, приноси, и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 122 фигури и 76 таблици.

Въведението е на 1 стр.

Литературният обзор е представен на 33 страници и показва добрата осведоменост на автора по отношение на COVID-19 инфекцията, епидемиология, патогенеза, клиника и сърдечно-съдови увреди в хода и след инфекцията. Трябва да сме наясно, че в хода на писане на дисертационния труд се набират и продължават да се публикуват данни по темата и бих казал, че по някои данни, проучването може да се оцени и като пионер в тематиката.

Дисертантът показва нужните познания по използваната КМРТ за диагностика на сърдечната морфология и функция - основни принципи на МРТ и технически аспекти в КМРТ. Д-р Анелия Партенова представя обзор на наличната литература за КМРТ находки при пациенти, преболедували COVID-19.

Особен интерес сред научната общност предизвика и мултисистемният инфламаторен синдром при деца (MIS-C). Дисертантът представя и данните на късно дефинирания MIS-C и КМРТ при деца с MIS-C. MIS-C се характеризира с тежък възпалителен отговор след инфекция със SARS-CoV-2. Смята се, че MIS-C е забавен имунен отговор, възникващ след инфекция със SARS-CoV-2, обикновено възникващи 2 до 6 седмици след инфекцията. Сърдечно засягане при деца с MIS-C е често и се проявява най-често с редуцирана систолна функция на лява камера, аритмии, перикарден излив и дилатация на коронарните артерии. Описана е намалена фракция на изтласкване на лява камера при 34% от пациентите с MIS-C, като болшинството болни са с възстановена систолна функция на 90-тия ден. По време на провеждане на научното изследване се трупат данни за MIS-C, и затова имаме и противоречиви резултати.

Дисертантът се спира и на КМРТ при спортисти след COVID-19 инфекция въпреки, че такава група липсва в проучването й. Миокардитът е отговорен за 4-8% от случаите на внезапна сърдечна смърт при спортисти след COVID-19, която може да настъпи и без предшестващи симптоми. Освен това може да доведе до дългосрочни последици като аритмии, фиброза в миокарда и миокардна дисфункция. Честотата на промени тип миокардит при спортисти варира като по-големите многоцентрови проучвания съобщават за по-ниска честота на находките. Приблизително 50% от спортисти, които са имали подобни на миокардит находки при КМРТ са били асимптомни като повечето от тях са с нормални нива на тропонин. Преждевременно връщане към активна спортна дейност след вирусна инфекция или в случаи на окултно миокардно възпаление може да има сериозни последици. Налага се тезата за необходимост от задълбочена диагностика при тези случаи за да се възобнови тренировъчния процес без повишаване на здравния риск.

На базата на представените данни д-р Анелия Партенова прави някои изводи от научния обзор:

- Въпреки че засяга основно дихателната система, при голяма част от пациентите вирусът SARS-CoV-2 предизвиква разнообразни екстрапулмонални усложнения, едни от най-честите от които са от страна на сърдечно-съдовата система. Такъв тип усложнения са докладвани както в острата фаза на инфекцията, където имат и важна прогностична роля за изхода от нея,

така и в късните подостри и хронични етапи. Патофизиологията, която е в основата на сърдечното засягане при пациенти с COVID-19, все още остава недостатъчно изяснена. Механизмите вероятно са комплексни и са резултат на локален възпалителен процес и на съпътстваща съдова увреда.

○ КМРТ се превърна в предпочитан образен метод за неинвазивна оценка на промените в миокарда, даващ възможност за морфологична и функционална оценка, откриване на миокардно възпаление фиброза. Това го прави незаменим метод за оценка на сърдечното засягане при COVID-19. В острата фаза КМРТ има важна диагностична и прогностична стойност, която би могла да бъде от критично значение за избор на подходящ терапевтичен подход. В подострата и хронична фаза методът е от полза при пациенти с персистиращи сърдечни симптоми и/или абнормни резултати от ЕкоКГ или ЕКГ. Чрез КМРТ може да се оцени наличието на миокардна увреда, нейната тежест и хроничност, както и да се получи допълнителна информация за потенциалните механизми на увреда. Освен това високата възпроизводимост на метода позволява надеждно проследяване на пациентите с установени сърдечни промени, както и отговора към проведеното лечение.

○ Съществуващите публикации към момента на провеждане на проучването представят разнороден спектър на увреда с варираща честота. Необходими са допълнителни изследвания за по-подробно изясняване на патофизиологията на установените находки, както и тяхното отношение към функцията, качеството на живот и дългосрочния сърдечно-съдов риск.

Библиографията съдържа 157 цитирани заглавия на кирилица и латиница и са правилно изписани, но има разностилие при изписването на цитацията.

Д-р Анелия Партенова си поставя за **цели** на своята изследователска работа

1. Да се изведат референтни стойности на T1 и T2 времената за релаксация при мъже и жени с апарат Siemens Magnetom Aera 1.5T (Erlangen, Germany), като тази група ще се използва и като контролна.
2. Да се характеризират кардио МРТ промени в миокарда след преболедуване от COVID-19 инфекция;
3. Да се проучи връзката между промените, установени с кардио МРТ с тежестта на заболяването и рисковите фактори.
4. Да се установи прогностичната стойност на промените в миокарда.

За постигане на целта си поставя следните **задачи**:

1. Да се определят средните стойности на T1 и T2 времената за релаксация при здрави индивиди от двата пола и да се проучи връзката между стойността им и възрастта, пола, сърдечната честота и дебелината на миокарда.
2. Да се съпоставят различните кардио МРТ находки при пациентите след прекарана COVID-19 инфекция с тежестта на протичане на COVID-19 инфекцията.
3. Да се провери наличието на връзка между установените структурни и функционални промени в миокарда с пола, възрастта на пациентите и придружаващите заболявания;
4. Да се провери корелацията между фракцията на изтласкване (EF) на лява камера и глобалния лонгитудинален стрейн (GLS);
5. Да се провери корелацията между фракцията на изтласкване (EF) на лява камера и броят на засегнатите сегменти;
6. Да се провери корелацията между фракцията на изтласкване (EF) на лява камера и стойностите на T1 времето за релаксация;
7. Да се сравни чувствителността на конвенционалните КМРТ секвенции (TIRM, LGE) с новите параметрични техники (T1 и T2 времена за релаксация) по отношение откриването на едем и фиброза в миокарда;
8. Да се сравнят стойностите на T1 и T2 времената за релаксация на COVID-групата с контролна група здрави пациенти;

9. Да се сравни систолната функция на лява и дясна камера на COVID-групата с контролна група здрави пациенти;

10. Да се провери наличието на връзка между интервалът от време между боледуването и провеждането на изследването и наличието на едем в миокарда;

11. Да се проследят пациентите с установени КМРТ морфологични и функционални промени и да се оцени клиничната им значимост и персистирането им във времето.

Методичен подход: Проучването обхваща 161 пациента, при които е проведена КМРТ в периода м. септември 2020 г – м. юни 2022 г. Пациенти са разделени в две групи.

Първа група: Деца ($n=40$) – на възраст от 4г. до 17 г.

Втора група: Възрастни ($n=121$) – на възраст от 19г. до 77г.

На 18 от пациентите е проведено контролно КМРТ изследване 6 месеца след първоначалното.

КМРТ е проведена и на контролна група, включващо доброволното участие на 50 здрави индивиди на възраст от 22 г. до 72 г без анамнеза за прекарана COVID-19 инфекция и без придружаващи заболявания.

За нуждите на проучването са използвани различни **статистически анализи** на данните – анализ на честота, дескриптивен анализ, тестове за различия – за независими извадки и за извадки със свързани по двойки данни, дисперсионен, корелационен и регресионен анализ, при прието ниво на значимост е $\alpha = 0.05$ и всички статистически тестове са придружени със стойностите на P .

Дисертантът обединява в една глава **резултатите и обсъждането**.

Резултати: Получените резултати на д-р Партенова са изложени прилежно. Резултатите са добре онагледени. Получените резултати отговарят на поставените цели на изследването.

В изследването са включени 50 здрави доброволци, отговарящи на критериите за подбор. На базата на резултатите от статистическия анализ на здравите доброволци, са предложени референтните стойности на глобални и сегменти T1 и T2 времена за релаксация, поотделно за мъжете и жените

В проучването са включени 121 възрастни пациента след прекарана COVID-19 инфекция. Не се наблюдава статистически значима разлика между мъжете и жените по възрастов критерий. Не се доказва статистически значима разлика в честотите на придружаващите заболявания при мъжете и жените, но групата с коморбидности е относително малка за изказване на сигурни твърдения.

Средният интервал от време между поставяне на диагноза COVID-19 и провеждане на КМРТ изследването при всички участници е 133.9 ± 69.1 дни. Не се наблюдава статистически значима разлика за тежестта на протичане на заболяването при двата пола.

Сред най-често докладваните новопоявили се симптоми при пациентите свързани със сърдечно-съдовата система след преболедуване на COVID-19 са: сърцебиене, гръдна болка, задух и обща отпадналост. С по-малка честота се съобщава за появата на аритмии, АХ, фебрилитет, синкоп. При анализа не се доказва разлика в честотите на поява на отделните симптоми между мъжете и жените.

С най-голяма честота на проява са структурните промени свързани с LGE промени в миокарда, най-вече от неисхемичен тип, с честота 74.5 % при мъжете и 81.4 % при жените. Следващите по честота прояви са промените в глобалните T1 и T2 времена за релаксация с честота при мъжете 40% за T1 и 25.7% за T2, а при жените 19.6% за T1 и 5.9% за T2. С близки честоти при мъжете и жените са промените в T2 TIRM – 27.1% при мъжете и 19.6% при жените. Перикардният излив превалява малко повече при жените с честота 27.5%, при мъжете се среща в 17.1%.

Статистическият анализ на резултатите не доказва статистически значими разлики и зависимости по възрастов критерий по отношение на повечето структурни и функционални промени в миокарда.

Анализът на функционалните нарушения в контрактилитета на миокарда разкрива честотни различия в придружаващите заболявания между различните подгрупи пациенти. Общо при дисфункция в контрактилитета, артериалната хипертония (АХ) се наблюдава при 33.3% от пациентите с нарушения, което е почти двойно повече в сравнение с групата без такива промени (18.1%). Диабетът и дислипидемията също са по-чести при пациенти с нарушения (11.1% и 3.7% спрямо 7.4% и 2.1%), както и наличието на ХОББ (3.7% спрямо 0%). Общото наличие на придружаващи заболявания в тази група е 40.7% спрямо 26.6% при пациентите без промени в контрактилитета.

По отношение на сегментните нарушения в контрактилитета се наблюдава още по-изразено увеличаване на придружаващите заболявания. АХ е установена при 75% от пациентите със сегментни промени, а диабетът и дислипидемията — при 25%. Това представлява значимо отклонение спрямо останалата група, при която честотите са съответно 19.7%, 7.7% и 1.7%. Всички пациенти със сегментни нарушения имат поне едно придружаващо заболяване, докато при останалите това важи за едва 27.4%.

При дифузните нарушения в контрактилитета честотата на придружаващите заболявания е сходна с тази при пациентите без такива изменения.

По отношение на всички придружаващи заболявания се доказва превалирането им при пациентите с нарушения в кинетиката (40.7% срещу 26.6%), понижена фракция на изтласкване на лява камера (38,1% срещу 25.3%) и редуциран GLS (38.1% срещу 28.1%).

Резултатите от проучването подчертават сложното взаимодействие между морфологичните и функционални промени в миокарда, идентифицирани чрез кардиомагнитно-резонансната образна диагностика, и наличието на придружаващи заболявания при клинично хетерогенна популация.

Анализът на структурните и функционални показатели при мъже и жени разкрива специфични количествени различия, особено по отношение на левокамерната функция и степента на миокардно засягане. По отношение на функционалните показатели при жените се наблюдават по-високи средни стойности както на фракцията на изтласкване на лявата камера ($LV\ EF = 57.4\%$ при жените срещу 54.2% при мъжете), така и на дясната камера ($RV\ EF = 51,0\%$ спрямо 48.7%). Осезаема е разликата и в GLS, като жените показват по-високи стойности (с отрицателен знак) – средно -22.6% спрямо -20.7% при мъжете. Макар разликите при $RV\ EF$ и GLS да не достигат статистическа значимост, то $LV\ EF$ е съществено по-висока при жените ($p = 0.026$), което говори за полово-свързани физиологични различия в нарушенията на систолната функция.

Резултатите на д-р Партенова потвърждават тясната връзка между степента на миокардно засягане (количествено изразено чрез броя сегменти с LGE и T1/T2 времена) и глобалната и сегментна камерна функция. Силната корелация между структурните и функционални показатели предполага възможността за използването им като взаимно допълващи се маркери в диагностиката и оценка на риска при пациенти с миокардни увреждания.

Дисертантът сравнява пациентите с COVID-19 и здравите контроли.

С цел оценка на структурните и функционалните промени в миокарда при пациенти спрямо здрави контроли, е проведен сравнителен анализ с помощта на непараметричния тест на Mann-Whitney, за глобално T1 и T2 времена за релаксация и фракция на изтласкване на лява камера. При мъжете, се установява съществено удължаване на глобалното T1 време в групата на пациентите спрямо здравите индивиди (медиана $1036,03\ ms$ спрямо $991,1\ ms$), като разликата е статистически значима. Това отразява структурни промени в миокарда, дължащи се на увеличаване на интра- или екстрацелуларното пространство – едем, фиброза. При жените, разликата в T1 времето между пациентите и контролната група е по-малка и не достига статистическа значимост, което може да се дължи на по-слаба тежест на структурните промени или на по-голяма хетерогенност в пациентската група. При мъжете, глобалното T2 време също е значимо по-високо при пациентите ($Me = 46,3\ ms$) в сравнение с контролната група ($Me = 44,2\ ms$), с достоверна статистическа разлика. Това е индикатор за повишено водно съдържание - оток в миокарда. При жените, медианната стойност на T2 е дори по-висока в контролната

група (49,1 ms спрямо 47,1 ms при пациентите), но разликата не е статистически значима. При мъжете, фракцията на изтласкване на лява камера е съществено по-ниска при пациентите (Me = 56.55%) спрямо контролната група (Me = 62%), като разликата е с висока степен на статистическа значимост. Това говори за ранно или изявено нарушение на систолната функция, асоциирано с патологични структурни промени. При жените, макар разликата да е по-малка, фракцията на изтласкване също е по-ниска при пациентите (Me = 58.3% спрямо 62.5%) и достига статистическа значимост.

Резултатите подчертават значими структурни (T1 и T2 времена) и функционални (LV EF) отклонения при пациентите с миокардни увреждания спрямо здрави индивиди, като най-съществените разлики се наблюдават при пациенти от мъжки пол. При жените, различията са по-слабо изразени, което може да отразява полови различия в патофизиологията или стадия на заболяване. Глобалното T1 време и фракцията на изтласкване на лява камера се открояват като потенциално чувствителни биомаркери при мъжете за оценка на миокардно засягане.

Проучването установява, че при по-голяма част от пациентите след прекарана COVID 19 инфекция, времената на релаксация са увеличени в отдели малки зони в дълбочина на миокарда, което невинаги се отразява на глобалната стойност на параметъра.

Отделна група са 40 педиатрични пациенти след прекарана COVID-19 инфекция –

Интервалът от време между поставяне на диагнозата и провеждане на магнитно-резонансното изследване варира в голям диапазон – от 15 дни до 360 дни.

Анализът на резултатите показва тенденция за по-тежко протичане сред момичетата, въпреки по-големия дял на момчетата в извадката. При тях се наблюдава по-широко разпределение на тежестта на протичане, включително по-голям дял на средно тежки случаи и наличие на безсимптомно протичане на заболяването. От епидемиологична и клинична гледна точка това може да насочи вниманието към евентуални полови различия в имунния отговор.

Резултатите показват отчетлива връзка между тежестта на заболяването и необходимостта от болнично лечение. Докато леките и безсимптомни случаи се овладяват в амбулаторни условия, болничната хоспитализация е необходима основно при деца с умерено до тежко протичане, като тежките форми преобладават. Наблюдаваната тенденция е валидна и при двата пола, без съществени разлики в разпределението помежду им във всяка от подгрупите.

Перикарден излив се открива при 20,0% от всички деца – 16,7% при момчетата и 25,0% при момичетата. Наблюдаваната разлика да не е статистически значима, но тенденцията показва по-висока честота при момичетата. Удължено T1 се установи при 33.3% от момчетата и 18,8% от момичетата (общо 27.5%). Удължено T2 се наблюдава при 29.2% от момчетата, но едва при 6.3% от момичетата (общо 20%). Разликата е съществена и насочва към по-честа остра възпалителна компонента при момчетата, в съответствие с по-често съобщаваните клинични симптоми като гръдна болка и обща отпадналост, наблюдавани в предходните анализи. Резултатите за TIRM, T1, T2 и PE е възможно да отразяват междуполови разлики относно миокардния възпалителен отговор, както и съществуването на полово-специфични механизми на миокардно засягане, които следва да бъдат допълнително изследвани.

Анализът на получените резултати показва, че функционалните промени в миокарда са по-чести при момчетата, като засягат както кинетиката, така и систолната функция на двете камери. При момичетата тези промени са редки, с изолирани случаи на дифузни нарушения в кинетиката и понижена LV EF. Най-изразена е разликата при RV EF и GLS, където всички позитивни случаи са при момчета, което предполага потенциално по-изразена глобална левокамерна и деснокамерна дисфункция в тази подгрупа.

Връзката с резултатите за LGE, T1 и T2 картирането доказват вероятността за поствъзпалителна или фиброзна етиология на функционалните увреждания.

Статистическият анализ на резултатите не доказва статистически значими разлики и зависимости по възрастов критерий по отношение на повечето структурни и функционални промени в миокарда.

MIS-C се диагностицира при 55% от децата в извадката, т.е. повече от всяко второ дете е развило мултисистемен инфламаторен синдром. При момчетата MIS-C се наблюдава при близо

половината от участниците – 45.8%, а при момичетата при около 2/3-ти – 68.8%. Това представлява разлика от над 23 процентни пункта между половете, в полза на по-висока честота на MIS-C при момичетата, но не се доказва статистически значима разлика по честотата на срещане между момичетата и момчетата

Въпреки липсата на доказана статистическа значимост, някои подтипове на LGE показват интересни тенденции. Ишемичният тип на засягане е регистриран само при деца с MIS-C (9,1%), а не е установен при нито едно дете без синдрома. LGE в папиларните мускули също се наблюдава единствено при пациенти с MIS-C (18.2%), без нито един подобен случай при групата без MIS. Въпреки ограниченият брой на тези случаи, находката е потенциално значима и насочва към специфична локализация на миокардното засягане при системно възпаление. PE се среща по-често при децата с MIS-C (27.3%) спрямо тези без (11.1%), което подкрепя природата на проява на синдрома.

Сред децата с доказан MIS-C не е регистриран нито един случай на безсимптомно или леко протичане на COVID-19 инфекцията. В групата на пациентите без развитие на MIS-C преобладават лека и средна тежка форма на протичане с пропорционално разпределение

18 от всички пациенти с установени миокардни промени са проследени 6 месеца след първоначалното МРТ изследване.

Резултатите от проследяването показват ясна положителна динамика във всички изследвани структурни и функционални показатели. Намалването на максималните T1 и T2 времена предполага намаляване на възпалителните изменения, а повишаването на LV EF и RV EF отразява възстановяване на систолната функция. Значително намаляване на дисперсията (CV) при всички показатели показва по-равномерен и устойчив процес на възстановяване.

В обобщение на своите научни изследвания д-р Партенова установява нискостепенни промени в миокарда, които в по-голямата част от случаите не са свързани с тежки функционални промени. Наблюдаваните изменения по-скоро могат да се свържат с хронично лекостепенно възпаление в миокарда, отколкото с класически остър миокардит – както по клинична изява, така и по МРТ находки. При проследените пациенти се доказва обратимост на измененията с подобрене както в структурните, така и функционалните промени, въпреки че при симптоматични пациенти тези промени настъпват по-бавно и вероятно са свързани със забавен оздравителен процес при тях. Но са наблюдавани и случаи с тежки структурни и функционални изменения след прекарана COVID-19 инфекция при пациенти без известни предхождащи сърдечни заболявания, включително и по ишемичен тип, които вероятно се дължат на комбиниран механизъм на увреда. Освен това, дори и нискостепенно, субклиничното миокардно възпаление крие риск от потенциални дългосрочни сърдечно-съдови усложнения, което подчертава необходимостта от ранно откриване, правилно интерпретиране и своевременно лечение на COVID-19 асоциираните сърдечни промени.

Като цяло резултатите сочат за желание за цялостен анализ на сложните взаимовръзки между COVID-19 инфекция и МРТ находки. Дисертационният труд показва необходимостта от интердисциплинарен подход при пациентите с COVID-19 инфекция.

Обсъждането на резултатите е включено в главата „*Резултати и обсъждане*” и се сравнява, където е възможно, с други публикации по темата.

Аналогични резултати за появата на сърдечни симптоми от страна на пациентите след прекарана COVID-19 инфекция се съобщават и в публикации по темата. В проучване включващо 100 участника скоро след прекарана COVID-19 инфекция като най-чести симптоми се докладва за наличието на задух, сърцебиене, атипична гръдна болка и обща отпадналост.

Голямо проспективно едноцентрово проучване включва 346 участници с вероятни субклинични сърдечни усложнения след COVID-19. При тях е проведено магнитно-резонансно изследване на сърце средно 109 дни след диагностицирането на заболяването и контролно изследването средно 329 дни след първоначалното образно изследване. При първото изследване 73% от участниците съобщават за наличието на сърдечни симптоми – задух (62%), сърцебиене (28%), атипична гръдна болка (27%) и други. По време на повторното контролното

изследване, над половината (57%) от проследените пациенти са с персистиращи симптоми, като включително се регистрират случаи без проява на симптоми при първото изследване, но с наличието на такива по време на второто КМРТ изследване. В научната литература са описани различни сърдечни МРТ находки с варираща честота на срещане при пациенти след прекарана COVID-19 инфекция. В ретроспективно проучване, публикувано от АНА, 71% от пациентите имат късно гадолиниево усилване при 3-месечното проследяване, въпреки че 88% от пациентите показват нормализиране на сърдечните и възпалителните биомаркери. Интересен извод е, че абсолютното ниво на повишаване на биомаркера не предсказва наличието или промяната в LGE при проследяване.

В литературата данните за връзката на пола и възрастта със структурните и функционални промени в миокарда са оскъдни.

Различни проучвания датиращи от началото на пандемията предполагат наличието на връзка между придружаващи ССЗ и по-тежката форма на протичане на COVID-19. Мета-анализ, включващ 6 проучвания и общо 1527 пациенти с COVID-19 инфекция докладва честота на АХ, сърдечни и мозъчно-съдови заболявания и диабет съответно 17.1%, 16.4% и 9.7%.

Хроничните сърдечно-съдови заболявания намаляват естествения сърдечен резерв и влошават способността на организма да се бори с тежка пневмония. В резултат на това, тези пациенти са по-податливи на остри сърдечно-съдови събития след инфекция. Например, системният възпалителен отговор и неговият прокоагулант могат да доведат до разязвяване на плака, тромбоза и миокарден инфаркт при пациенти с предшестваща коронарна болест.

Въпреки че честотата на пациенти с придружаващи ССЗ не е голяма (30%), в дисертацията също се потвърждава тенденцията към по-високата честота на увреда на миокарда сред тези пациенти, в сравнение с пациенти без придружаващи ССЗ.

Данните в литературата за MIS-C и кардио МРТ находките са противоречиви.

Както става ясно в изброените по-горе проучвания, те се различават в подбора на пациенти, приложените техники, интервалът между заболяването и провеждането на изследването, наличието или не на контролна група. Всички тези фактори влияят на резултатите и до някъде обясняват противоречивите данни, които бяха докладвани по отношение на установените КМРТ промени в миокарда след COVID-19 инфекция. Това което е общо при почти всички публикации е възстановяването на сърдечната функция и обратно развитие на миокардните и коронарни промени при повечето пациенти.

Всеки от резултатите е интересен от гледна точка на клиничните ползи и е добре да бъде доразвит в отделна публикация. Поради малките групи от пациенти има различаващи се от литературата резултати, но трябва да се има предвид, че се касае за едноцентрово проучване. Освен това през първите месеци на COVID-19 инфекцията по света бяха публикувани статии с различни по големина групи и с противоречиви изводи.

Дисертантът осъзнава и някои ограничения на проучването, което показва критичност към получените резултати.

Изводи: Д-р Анелия Партенова предлага 12 извода. Те произлизат от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. Референтни стойности на времената на релаксация: Въз основа на изследване с 1.5 T МРТ апарат са предложени референтни стойности за нативните T1 и T2 времена за релаксация. Установено е, че тези стойности се повлияват от пола, показват слаби вариации между отделните сегменти на миокарда и корелират отрицателно с дебелината на миокарда – особено изразено при T2. Това предполага използването на полово специфични референтни граници за разграничаване между здрав и патологично засегнат миокард. При по-малка дебелина на миокарда трябва да се проявява повишено внимание при тълкуване на T2 стойностите.

2. Образни находки след COVID-19 инфекция: Най-често срещаните сърдечни промени при пациенти след COVID-19 инфекция са с неischemичен характер – наличие на едем на миокарда и/или късно гадолиниево усилване, придружени от удължаване на T1 и T2 времената

за релаксация. Тези промени персистират над 6 месеца след инфекцията, което предполага участие на имунен механизъм на увреда на миокарда. Ишемичен тип засягане е значително по-рядък и се среща почти винаги в комбинация с неischemичен тип, вероятно поради увреда в микроциркулацията и съдовата пропускливост.

3. Възрастови зависимости: При възрастни пациенти по-високата възраст се асоциира с наличие на структурни миокардни промени (T1/T2 удължения), ишемични и перикардни находки и наличие на LGE в папиларните мускули. При функционалните показатели най-изразена възрастова тенденция се наблюдава при глобалния надлъжен стрейн (GLS).

4. Полови различия при възрастни: Мъжете показват по-високи T1 и T2 стойности, докато жените имат по-ниска вариабилност и по-високи средни стойности на фракцията на изтласкване (EF) на лявата камера. Наблюдават се тенденции към разлики в деснокамерната EF и GLS, но без достигане на статистическа значимост.

5. Роля на съпътстващите заболявания: Артериалната хипертония (АХ) е най-често срещаният съпътстващ фактор във всички патологични подгрупи и се асоциира с ишемични LGE, намалена EF и функционални нарушения. Диабетът също е често срещан съпътстващ фактор при пациентите с LGE и понижена фракция на изтласкване на лявата камера.

6. Връзка между LGE и миокардната функция: Броят на LGE-позитивните сегменти корелира отрицателно с EF на лява и дясна камера, както и с GLS. Най-силен предиктор за влошен GLS е фракцията на изтласкване на лява камера, следвана от броя засегнати сегменти от късно усилване.

7. Педиатрична група – полови особености: Не се установиха статистически значими полови различия в педиатричната група. Момчетата имат по-ниски средни EF (лява/дясна камера), по-нисък GLS и по-голяма дисперсия на резултатите, което следва тенденциите при възрастните. Момчетата показват по-добре запазена камерна функция и по-ниска вариабилност на стойностите.

8. MIS-C и миокардни промени: Не са установени статистически значими разлики между пациенти със и без мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C). Интересни тенденции се наблюдават при LGE – ишемичен тип и засягане на папиларни мускули са наблюдавани само при MIS-C, което предполага потенциална специфична локализация на миокардното засягане при системно възпаление.

9. Сравнение на конвенционалните с параметрични техники: Високият сигнал на TIRM секвенциите корелира с повишени T2 стойности, независимо от пола. Пациентите с LGE имат значително по-високи T1 стойности, особено при мъжете.

10. Сравнение с контролната група: При сравнение със здрави индивиди, пациентите – особено мъжете – показват удължени T1 и T2 времена и понижена фракция на изтласкване. При жените разликите са в същата посока, но не достигат статистическа значимост.

11. Времеви прозорец за откриване на възпаление: Миокарден едем се наблюдава по-често в рамките на 50 дни след COVID-19 инфекция. Това подчертава значението на ранното провеждане на образно изследване за доказване наличие на промени в миокарда.

12. Проследяване на динамиката: При всички проследени пациенти се наблюдава подобрене – понижаване на T1/T2 стойностите и повишение на EF. Въпреки това, при част от пациентите с персистиращи симптоми, T1 и T2 остават леко завишени, което предполага наличие на лекостепенно хронично възпаление дори при липса на значителни функционални нарушения.

Приноси: Приносите са 6.

1. Първо по рода си мащабно проучване в България: Проведено е най-голямото до момента едноцентрово клинично проучване в страната, изследващо кардиомагнитнорезонансните (КМРТ) находки при пациенти с пост-COVID сърдечно засягане, обхващащо както възрастни, така и деца. Проучването поставя основни насоки при диагностиката след COVID-19 инфекция.

2. Систематизирана оценка на МРТ находки и рискови фактори: Направен е задълбочен анализ на видовете КМРТ находки с проследяване на връзката им със степента на клинична тежест на заболяването и наличието на съпътстващи рискови фактори. Това подпомага оценката на риска и подобрява диагностичната стойност на образните находки.

3. Въвеждане на параметрично T1 и T2 картиране в клиничната практика: За първи път в България са проучени възможностите на T1 и T2 картиранята за количествено определяне на миокардните промени и тяхната корелация с морфологични и функционални находки. Този принос поставя основа за стандартизиране на количествения КМРТ анализ у нас.

4. Първо за страната приложение магнитно-резонансен стрейн за оценка на деформацията на стената на лява камера: За първи път у нас е приложен магнитно-резонансен стрейн анализ за количествена оценка на деформацията на стената на лявата камера чрез глобален надлъжен стрейн (GLS).

5. Проследяване на динамиката на миокардните промени: Оценена е динамиката на образните находки във времето, включително стойностите на времената на релаксация и функционалните показатели. Този принос подпомага разбирането на патофизиологията на миокардната увреда при и след COVID-19 и има практическо значение за проследяването на пациенти.

6. Определяне на референтни стойности за здрави контроли: Събрани и статистически анализирани са данни за нормални стойности на T1 и T2 времена на релаксация в различни възрастови групи при здрави индивиди. Получените резултати вече се използват в рутинната практика за съответния апарат и служат като база за последващи научни изследвания в областта на КМРТ.

По принцип би било добре да бъдат разделени на приноси с оригинален характер и с потвърдителен характер. Но може би поради спецификата на периода на набиране на данните и изводите от проучването, би било трудно да се каже кои данни са оригинално нови, кои са с потвърдителен характер.

Авторефератът е представен на български език, съдържа 134 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 публикации в списания и 3 представяния на научни форуми.

Дисертационният труд показва как трябва да се провеждат научни изследвания при ново заболяване. В хода на развитие на болестта и трупане на световно ниво на данни за ползи от различни диагностики, терапии и профилактики, дисертантът анализира резултатите на кардио-МРТ при болни с COVID-19. Вероятно някои от включените болни са сред първите с подобна диагностика в света, но със сигурност са първи в България. Групата пациенти и здрави контроли в дисертацията не е малка, въпреки очаквани хиляди анализи поради пандемичния характер на болестта, понеже дори най-значимите публикации по света представят групи до няколко пъти по големи. Би било добре още в началото на изследването пилотна група да бъде представена в международната периодика и дисертантът да се запознае със становища на други изследователи. По този начин д-р Партенова можеше да претендира за оригиналност в научните си постановки. Провеждането на такова проучване ни показва, познавайки известните към момента патогенетични механизми на болестта и протоколите за провеждане на МРТ диагностика, как може да се въведат конвенционални диагностични методи в алгоритмите за поведение при нова болест. При така структурирана научна разработка дисертантът можеше да предложи и оригинален алгоритъм кои са подходящите COVID-19 пациенти за кардио-МРТ диагностика, какъв протокол да се използва и на какъв период да се провеждат контролните изследвания. Един от важните за клинициста изводи от представените

данни как кардио-MPT диагностика може да ръководи адекватната рехабилитация след острата фаза на COVID-19 инфекцията.

Заклучение: Дисертационният труд на д-р Анелия Партенова е написан в ранните месеци на глобалното разпространение на COVID-19 инфекцията, която създаде паника сред населението и предизвикателства пред медицината за бърза диагностика, стратификация на риска и най-вече профилактика на инфекцията и усложненията. Оценявам работата на д-р Анелия Георгиева Партенова на тема *„Кардио магнитно-резонансна томография за оценка на промените след COVID-19“* като иновативна за времето си в научно отношение и важна за клиничната практика. Считаю, че този дисертационен труд отговаря на изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор” и правилника за развитие на академичния съства на „УМБАЛСМ Н. И. Пирогов” ЕАД. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Партенова убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Анелия Георгиева Партенова образователната и научна степен „Доктор“.

22.07.2025
София

Изготвил:



проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм