

УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И СПЕШНА МЕДИЦИНА „Н. И. ПИРОГОВ“
КЛИНИКА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Анелия Партенова

**Кардио магнитно-резонансна томография за
оценка на промените след Ковид-19**

Автореферат

На дисертационен труд за придобиване на образователна и
научна степен „ ДОКТОР “

Научен ръководител:

Проф. д-р Камелия Генова, дм

София, 2025

Дисертационният труд съдържа 193 страници и включва 76 таблици и 122 фигури. Библиографията включва 157 източника, от които 5 на кирилица и 152 на латиница.

Състав на научното жури:

Вътрешни членове:

1. Доц. д-р Д. Антонова, дм
2. Проф. д-р М. Миланова, дм

Външни членове:

1. Проф. д-р Б. Георгиев, дм
2. Доц. д-р С. Динева, дм
3. Доц. Д. Костова-Лефтерова, дмн

Резервни членове:

Доц. д-р И. Цочева, дм

Доц. д-р М. Недевска, дм

Защитата на дисертационния труд ще се състои на:

Съдържание:

Често използвани съкращения	4
I. Въведение	5
II. Цели и задачи	6
1. Цели на проучването:	6
2. Задачи на проучването:	6
III. Материал и методи	7
1. Материал	7
2. Методи	7
3. Статистически анализ.....	10
IV. Резултати и обсъждане.....	13
1. Контролна група здрави пациенти	13
2. Пациенти след прекарана Ковид-19 инфекция – Възрастни.....	28
3. Пациенти след прекарана Ковид-19 инфекция – Педиатрична група	88
4. Проследяване	123
V. Заключение.....	129
VI. Изводи.....	130
VII. Приноси	132
XIII. Публикации и научни съобщения по темата на дисертацията	133

Често използвани съкращения:

СЗО – световна здравна организация

SARS-Cov-2 - остър респираторен синдром коронавирус 2

КМРТ – кардио магнитно-резонансна томография

БТЕ – белодробна тромбоемболия

MIS-C – мултисистемен инфламаторен синдром при деца

ЕКГ – електрокардиограма

ECV – екстрацелуларен обем

HR – сърдечна честота

MT – дебелина на миокарда

WMA – сегментни нарушения в кинетиката

GLS – глобален лонгитудинален стрейн

LV EF – фракция на изтласкване на лява камера

RVEF – фракция на изтласкване на дясна камера

AX – артериална хипертония

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

LGE – късно гадолиниево усилване

TIRM – turbo inversion recovery magnitude

PE – перикарден излив

T1-GL – глобално T1 време за релаксация

T2-GL – глобално T2 време за релаксация

I. Въведение

Пандемията Ковид-19, причинена от новопоявили се в края на 2019 г. остър респираторен синдром коронавирус (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-Cov-2) причини значителна заболяемост и смъртност в световен мащаб. Въпреки че заболяването се характеризира със засягане предимно на дихателната система, с напредването на пандемията нарасна и броят на докладваните случаи на екстрапулмонални усложнения в хода на острия период или след преболедуване на инфекцията.

Сред най-честите екстрапулмонални изяви на заболяването е засягането на сърдечно-съдовата система. Освен че съществуващите сърдечно-съдови заболявания са свързани с по-лоши резултати и повишена смъртност при пациенти с Ковид-19, известно е, че самият вирус също може да предизвика миокардно увреждане.

През последните десетилетия кардио магнитно-резонансната томография (КМРТ) се налага като предпочитан неинвазивен метод за оценка на сърдечната морфология и функция. Това се дължи както на присъщите на КМРТ висок тъканен контраст и възможност за характеризиране на тъканните промени в миокарда, така и на неинвазивния характер на метода и липсата на йонизиращо лъчение. При пациенти с активен Ковид-19 или след прекарана инфекция и клинична информация за миокардна увреда, КМРТ може да предостави важна и клинично полезна информация относно наличието, етиологията и тежестта на увреждане на миокарда. Навлизането на новите количествени техники на релаксометрия - T1- и T2-картиране дават възможност за още по-прецизна оценка на миокардните промени и до подобряване на диагностичната точност. При миокардно увреждане, предизвикано от Ковид-19, КМРТ може да оцени степента, тежестта и хроничността на промените, както и да допринесе за по-доброто разбиране на патофизиологията на сърдечната увреда, което е от решаващо значение за прецизиране на терапевтичния подход.

II. Цели и задачи

1. Цели на проучването:

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 MPT промени в миокарда след преболедуване от Ковид-19 инфекция;
3. Да се проучи връзката между промените, установени с кардио MPT с тежестта на заболяването и рисковите фактори.
4. Да се установи прогностичната стойност на промените в миокарда.

2. Задачи на проучването:

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 MPT находки при пациентите след прекарана Ковид-19 инфекция с тежестта на протичане на Ковид-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 KMPT 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 Ковид-групата с контролна група здрави пациенти;
9. Да се сравни систолната функция на лява и дясна камера на Ковид-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 KMPT морфологични и функционални промени и да се оцени клиничната им значимост и персистирането им във времето.

III. Материал и методи

1. Материал

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.

Критерии за включване в проучването:

1. Доказана Ковид-19 инфекция чрез:
 - PCR тест;
 - Антигенен тест;
 - Тест за антитела;
 - Характерна КТ находка на атипична пневмония, класифицирана като CO-RADS 5.
2. Анамнеза за новопоявили се сърдечни симптоми по време на или след преболедуване.

Критерии за изключване от проучването:

3. Липса на доказана Ковид-19 инфекция;
4. Известна кардиомиопатия, вродена сърдечна малформация или преживян остър коронарен синдром;
5. Компрометирано качество на изследването, което го прави недиагностично.

КМРТ бе проведена и на **контролна група пациенти** без анамнеза за прекарана Ковид-19 инфекция и без придружаващи заболявания – на възраст от 22г. до 72 г. Проведе се проспективно проучване, включващо доброволното участие на 50 здрави индивиди. Критериите за включване на участниците са: нормална електрокардиограма (получена в рамките на една седмица преди провеждане на изследването), липса на известни сърдечно-съдови или системни заболявания, нормална бъбречна функция и липса на противопоказания за провеждане на изследването. Участниците бяха равномерно разделени по пол в следните възрастови подгрупи от по 5 човека всяка: 20-29 г., 30-39 г., 40-49 г., 50-59 г. и > 60 г. В проучването са включени всички доброволци, отговарящи напълно на предварително зададените критерии, до достигането на необходимия брой лица за всяка от възрастовите групи.

2. Методи

При всички пациенти е проведена КМРТ на апарат Siemens Magnetom Aera 1.5T (Erlangen, Germany). Използваните шпули са 6 елементна 6 канална мека шпула (body matrix coil), комбинирана с CP spine array (общо 12 елемента). Основният използват софтуер за обработка на данните е

интегриран в системата Argus (Erlangen, Germany). При 131 от пациентите е използван допълнителен софтуер за изчисляване на глобален лонгитудинален стрейн на лява камера - софтуер Medis Suite 4.0.

Използвани са стандартни протоколи, съответно:

1. Пилотни образи (образи за локализация) - SSFP базирани образи, ЕКГ - тригерирани за обхващане на целия гръден кош и за определяне на анатомичните равнини на сърцето.

2. Морфологични образи с тъмна кръв в трансверзална и в коронарна равнини- 2D TSE базирани с 256 еха за една екситация (HASTE), с обемно-специфичен инверзионен пре-пулс за нулиране на сигналите от кръвта, с проспективно ЕКГ- тригериране с дебелина на среза 8мм и разстояние между срезове 2 мм, TR~675 ms (в зависимост от сърдечната честота, между 500 и 1000), TE- 46 ms, flip angle- 160°, матрица- 320/142, с асиметрично поле на обзор 300/400 мм (75 % във фазово-кодираща посока).

3. Морфологични образи със светла кръв в трансверзална равнина-2D SSFP базирани, с проспективно ЕКГ - тригериране с дебелина на среза 10 мм и разстояние между срезове 0 мм, TR - 449 ms, TE-1.6 ms), flip angle - 80°, матрица - 256/146, с асиметрично поле на обзор 317/360 мм (88 % във фазово-кодираща посока).

4. T2-претеглената краткотрайна инверсия-възстановяване секвенция (TIRM) по късата сърдечна ос базално, средно и апикално и в равнини - две кухини, четири кухини, три кухини с проспективно ЕКГ- тригериране с дебелина на среза 6 мм, TR-1900 ms, TE-51 ms, flip angle-180°, матрица- 256/119, с асиметрично поле на обзор 308/380 мм (81 % във фазово-кодираща посока).

5. Динамични кино-образи със светла кръв в основните анатомични равнини на сърцето (по дълга ос на лява камера - в равнини- две кухини, четири кухини и три кухини; по късата сърдечна ос от базата до сърдечния връх; десни две кухини и изходящ тракт на дясна камера - 2D SSFP- базирани образи с проспективно ЕКГ- тригериране с дебелина на среза 8 мм и разстояние между срезове по късата ос 0 мм, TR-42,5 ms (25 образа за един сърдечен цикъл), TE-1.4 ms, flip angle-61°, trigger delay- 0 ms, матрица- 208/151, с асиметрично поле на обзор 290/360 мм (80 % във фазово-кодираща посока).

6. Перфузия в покой (оценка на първото преминаване на контрастната материя) в равнини 2 кухини, 4 кухини и по къса ос базално, средно и апикално като измерването стартира веднага след инжектиране на контрастната материя. Бързи Градиент-ехо (Fast GRE) базирани образи с проспективен ЕКГ- тригер, дебелина на среза 10 мм, TR~174ms, TE~1,3 ms, flip angle- 5°, матрица 160/98, с асиметрично поле на обзор 322/430 мм (80 % във фазово-кодираща посока).

7. Късно усилване за оценка на тъканните промени в миокарда по късата сърдечна ос (10 последователни среза от базата към сърдечния връх) и в равнини - две кухини, четири кухини, три кухини - 10-15 мин след апликация на к.м. IR turbo FLASH- базирани T1 образи с проспективен ЕКГ- тригер, дебелина на среза 8 мм, интервал между срезове по късата ос 0 мм, TR~700ms (между 600 и 800 в зависимост от сърдечната честота), TE- 1.3 ms, TI- средно 360 ms (между 300 и 420 в зависимост от резултатите на T1 scout), trigger delay-625 ms, flip angle- 40°, матрица 224/144, асиметрично поле на обзор 273/340 мм (80 % във фазово-кодираща посока). Образи с амплитудно-чувствителна и фазово-чувствителна реконструкция.

8. T1 картиране – нативно - по къса ос базално, средно и апикално и в равнина четири кухини и постконтрастно 15 мин след апликация на к.м. – по къса ос базално, средно и апикално. Използвана е модифицираната LookLocker инверсия–възстановяване секвенция за пре- и постконтрастното картиране със single-shot bSSFP измерване с TR – 377.2ms и TE – 1.3ms, дебелина на среза 8 мм, flip angle- 35°, матрица 256/144 mm, асиметрично поле на обзор 327/384 мм (85 % във фазово-кодираща посока).

9. T2 картиране по къса ос базално, средно и апикално и в равнина четири кухини с прилагане на T2-базирани bSSFP секвенции при различни големина на времето за получаване на ехо сигнал, съответно 0ms, 25ms и 55ms. TR – 214ms и TE – 1.3ms, дебелина на среза 8 мм, flip angle- 70°, матрица 192/116 mm, асиметрично поле на обзор 308/384 мм (80 % във фазово-кодираща посока).

10. За оценка на белодробния паренхим е проведена нетригерирана T2 BLADE - Turbo Spin Echo секвенция с корекция на движението с дебелина на среза 6 мм и разстояние между срезовете 8.4 мм, TR - 2150 ms, TE-93 ms), flip angle - 150°, матрица - 256/256, симетрично поле на обзор – 380/380 мм.

При всички пациенти от Ковид-19 групата е приложена контрастна материя с концентрация 0.5mmol Gd/ml (гадолиниев хелат) в доза 0.2ml Gd/kg. Контрастната материя е приложена с болусна апликация и скорост на инжектиране 2 ml/s, последвана от апликация на 10-20 мл физиологичен разтвор. Измерването стартира веднага след стартиране на инжектирането. Не се наблюдаваха нежелани реакции към контрастната материя. Всички изследвани пациенти са с нормална бъбречна функция.

На 18-те проследени пациенти е проведено контролно КМРТ изследване 6 месеца след първоначалното по идентичен протокол, включващ и апликация на к.м.

На пациентите от контролната група изследването е проведено по идентичен протокол, но без апликация на к.м.:

1. Пилотни образи (образи за локализация).
2. Морфологични образи с тъмна кръв в трансверзална равнина.
3. Динамични кино-образи със светла кръв в основните анатомични равнини на сърцето (по дълга ос на лява камера - в равнини- две кухини, четири кухини и три кухини.
4. Нативно T1 картиране – по къса ос базално, средно и апикално
5. T2 картиране – по къса ос базално, средно и апикално

При всички изследвания за изчисляване на обемите и функцията на двете камери е използван интегриран софтуер ARGUS на Siemens (Erlangen, Germany) на базата на модела на Simpson. Калкулирани са абсолютните и нормализираните (отнесени към телесната площ - BSA) стойности на обемите на двете камери. Измерените са глобалните и максимални стойности на T1 и T2 времената за релаксация. В контролната група са измерени стойностите на T1 и T2 за релаксация по къса ос средно, съответно в 7, 8, 9, 10, 11 и 12 сегменти.

Стрейн

На 131 пациента от Ковид-19 групата е анализиран лонгитудиналният стрейн на лява камера с използването на софтуер QStrain Medis. Определени са крайна диастола и крайна систола. Полуавтоматично са очертани епикардните и ендокартните контури на лява камера в равнините по дълга ос - 2 кухини, 3 кухини и 4 кухини. При необходимост контурите са ръчно коригирани. Използвайки методът feature tracking, софтуерът автоматично оценява параметрите на миокарда деформация (стрейн). Оценени на пиковите стойности на надлъжна деформация за всеки от 16-те сегмента на лява камера – 6 базални, 6 средни и 4 апикално. Измерен е глобалният лонгитудинален стрейн на лява камера.

На всички пациенти от Ковид-19 групата е дадена анкета, която включва въпроси за датата и начина на установяване на инфекцията, тежестта на протичане на заболяването, симптомите, начинът и мястото на лечение – домашно или болнично, анамнеза за придружаващи заболявания. Всички включени пациенти дадоха писмено съгласие за участие в проучването. На проследените пациенти е дадена анкета, която включва въпроси за начина на лечение и динамиката в симптоматиката – отшумяване или персистиране на сърдечни симптоми.

В зависимост от информацията от анкетите, пациентите са разделени в четири подгрупи спрямо начина на протичане на инфекцията. В подгрупата на **БЕЗСИМПТОМНО** протичане са включени пациенти, при които инфекцията е установена с някой от наличните тестове, но не са проявили никакви симптоми. Въпреки липсата на симптоми в острата фаза, при тези пациенти на по-късен етап са се проявили оплаквания от страна на сърдечно-съдовата система. В подгрупата на **ЛЕКО** са включени пациенти с леки симптоми, без клинично-лабораторни или рентгенологични данни за пневмония, с нормална сатурация. В подгрупа **СРЕДНО ТЕЖКО** протичане са включени пациенти с клинично-лабораторни или рентгенологични данни за пневмония, респираторни симптоми, и сатурация под 95%. В подгрупа **ТЕЖКО** протичане са включени пациенти с дихателна недостатъчност и необходимост от кислородотерапия.

3. Статистически анализ

Подготовка на данните.

Данните за всички качествени показатели като пол, протичане на заболяването, симптоми, лечение, придружаващи заболявания, както и за наличие на структурни и функционални промени на миокарда са кодирани. За абнормални са приети следните стойности по показатели: фракция на изтласкване на лявата камера < 56%, фракция на изтласкване на дясната камера < 47%, глобален лонгитудинален стрейн при мъжете < -17% и при жените < -18%. Абнормалните стойности на глобалното T1 и T2 времена на релаксация са определени след изчисляването на референтните

граница при здравата контрола в диапазона средни аритметични ± 2 стандартни отклонения за мъжете и жените поотделно.

Анализ на честоти.

Изчислени са честотите (в брой и %) на всички качествени показатели общо за групата възрастни пациенти и педиатричната група, както и на подгрупите, разделени по пол, симптоми, придружаващи заболявания, наличие/отсъствие на структурни и функционални промени на миокарда и др. Сравнението на честотите е направено с помощта на теста на Pearson (χ^2) или Fisher Exact Test, в случаи с честоти по-малки от 5. С McNemar's Test е проверена разликата в честотата на структурните промени на миокарда при проследяването на пациентите. За сравнение между мъжете и жените разликите по дела на пациентите с придружаващите заболявания е използван Z тест.

Чувствителност и специфичност.

Изчислени са чувствителността и специфичността на максималното T1 време на релаксация в сравнение с LGE и на максималното T2 време на релаксация в сравнение с TIRM.

Дескриптивна статистика.

Изследваните количествени показатели възраст (год.), време на изследване (дни), дебелината на миокарда (mm), сърдечната честота (удр/мин), фракцията на изтласкване на лявата и дясната камера (%), глобален лонгитудинален стрейн (%), T1 и T2 времената на релаксация (ms) са описани с помощта на дескриптивната статистика. В таблици са представени минималната (min) и максималната стойност (max), средната аритметична ($\bar{x}$), стандартната грешка на средната аритметична ($s_{\bar{x}}$), стандартното отклонение (SD) и коефициента на вариация (CV). В случай, че разпределението на честотите не е нормално, са добавени стойността на медианата (Me), както и персентилите P₂₅ и P₇₅.

Тестове за различия.

Тестове за независими извадки. Сравнението по количествените показатели между подгрупите при контролата, възрастните пациенти и децата, както и между контролата и пациентите е направено с помощта на теста на Student или теста Mann-Whitney, в зависимост от изпълнението на изискванията за нормално разпределение и еднакви дисперсии.

Тест за извадки със свързани по двойки данни. Използвани са чифтния тест на Student или теста на Wilcoxon при сравняване на началните стойности и тези при проследяване на пациентите на T1 и T2 максимални времена на релаксация и фракция на изтласкване на лявата и дясната камера.

Дисперсионен анализ.

С помощта на еднофакторен дисперсионен анализ с повторения (RM ANOVA) са сравнени T1 и T2 времената на релаксация за отделните сегменти при мъжете и жените от здравата контрола. Множественото сравнение между групите по двойки е направено по метода на Student-Newman-Keuls.

Корелационен и регресионен анализ.

Изчислени са стойностите на коефициента на корелация на Pearson (r) между всички количествените показатели на структурните и функционални нарушения на миокарда при възрастните пациенти и педиатричната група, а при контролата - между T1 и T2 времената на релаксация и възрастта, дебелината на миокарда и сърдечната честота. Резултатите от линейния регресионен анализ са представени таблично с коефициентите на детерминация (r^2) и коефициентите на регресия. Чрез ANOVA е оценена значимостта на регресионните модели.

Ниво на значимост.

Приетото ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Резултатите от всички статистически тестове са придружени със стойностите на P .

IV. Резултати и обсъждане

1. Контролна група здрави пациенти

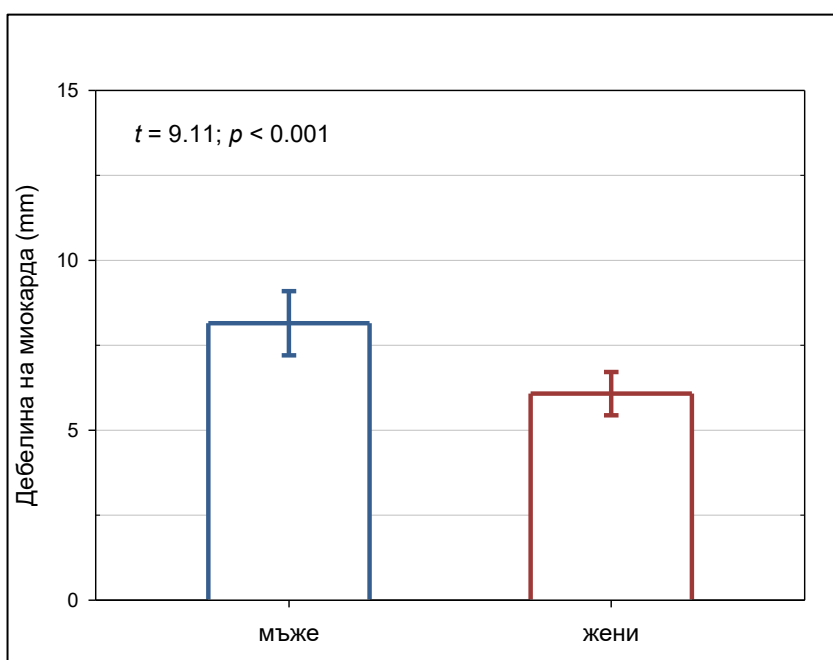
Общо 50 здрави доброволци, отговарящи на критериите за подбор, са включени в изследването. От тях, 25 са мъже и 25 – жени. Отчетени са основни демографски и клинични характеристики на групите – възраст, сърдечна честота, дебелина на миокарда, фракция на изтласкване на лявата и дясната камера (Таблица 1). Статистическото разпределение относно честотата на отделните показатели е нормално. Средната възраст на участниците е $42,8 \pm 13,9$ години. Не се наблюдава статистически значима разлика по възраст между мъжете ($41,6 \pm 13,8$ години) и жените ($44 \pm 14,2$ години). За сърдечната честота също не се установиха статистически значими разлики по полов признак, съответно при мъжете тя е $74,5 \pm 14,2$ уд./min, а при жените – $76,8 \pm 14,1$ уд./min. Не се наблюдават достоверни разликите относно фракцията на изтласкване на лявата камера ($62,1 \pm 4,84\%$ – мъже; $62,9 \pm 4,94\%$ – жени) и фракцията на изтласкване на дясната камера ($55,8 \pm 7,48\%$ – мъже; $58,0 \pm 7,89\%$ – жени). Тестът на Student доказва наличието на полови различия единствено по дебелината на миокарда ($p < 0,001$). Средната стойност на дебелината на миокарда при мъжете е по-висока ($8,15 \pm 0,94$ mm), в сравнение с тази при жените ($6,08 \pm 0,64$ mm) (Таблица 2, Фигура 1).

Таблица 1 Основни показатели на извадката относно възраст, дебелина на миокарда (MT), сърдечна честота (HR), фракция на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера при мъже и жени, и общо за контролната група.

показатели	мъже (n = 25)					
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV
възраст (год.)	21	72	41,6	2,76	13,8	33,2
MT (mm)	6,5	11,0	8,15	0,19	0,94	11,6
HR (bpm)	45	105	74,5	2,84	14,2	19,0
LV EF %	51,5	74,4	62,1	0,97	4,84	7,8
RV EF %	41,5	70,0	55,8	1,50	7,48	13,4
показатели	жени (n = 25)					
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV
възраст (год.)	22	66	44,0	2,84	14,2	32,3
MT (mm)	5,0	7,8	6,08	0,13	0,64	10,5
HR (bpm)	55	110	76,8	2,82	14,1	18,4
LV EF %	55,0	76,1	62,9	0,99	4,94	7,9
RV EF %	45,0	68,6	58,0	1,58	7,89	13,6
показатели	общо (n = 50)					
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV
възраст (год.)	21	72	42,8	1,97	13,9	32,5
MT (mm)	5,0	11,0	7,11	0,19	1,32	18,5
HR (bpm)	45	110	75,7	1,99	14,1	18,6
LV EF %	51,5	76,1	62,5	0,69	4,85	7,8
RV EF %	41,5	70	56,9	1,09	7,69	13,5

Таблица 2. T-test на Student относно наличието на статистически значима разлика между мъжете и жените по следните параметри: възраст, дебелина на миокарда (MT), сърдечна честота (HR), фракция на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера - стойност на t-теста и стойност на p.

показатели	разлика между средноаритметичните стойности	Student t-test	p
възраст (год.)	2,44	0,62	0,541
MT (mm)	2,07	9,11	<0,001
HR (bpm)	2,28	0,57	0,572
LV EF %	0,72	0,52	0,605
RV EF %	2,18	1,00	0,320



Фигура 1. T-тест на Student за наличието на достоверни разлики между мъжете и жените по дебелината на миокарда (mm). На графиката са представени средноаритметичните стойности $\pm$ стандартните отклонения.

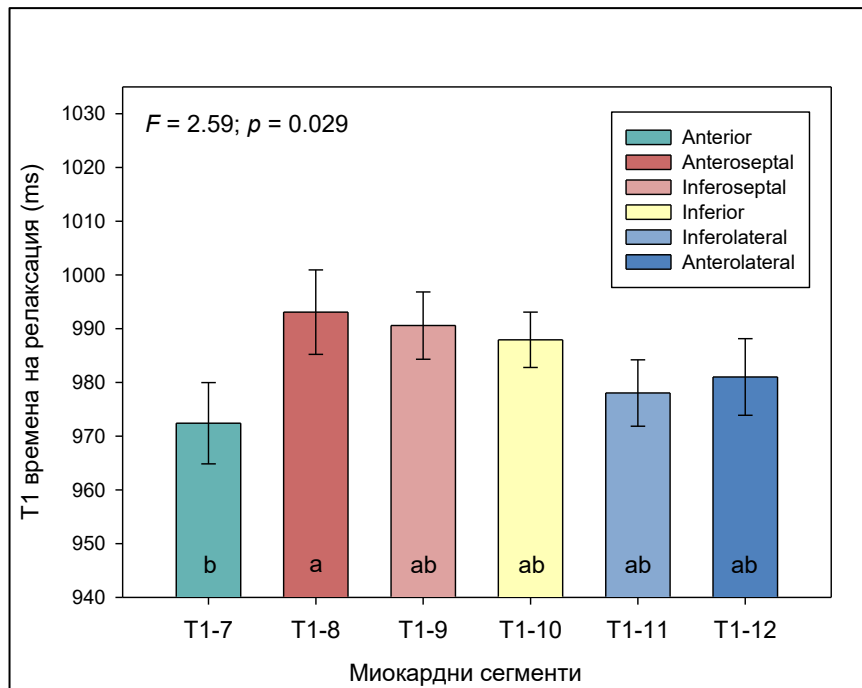
T1 времена на релаксация

Извършен е дескриптивен статистически анализ на T1 времената на релаксация. Резултатите са представени в Таблица 3, като са включени средноаритметичните стойности и стандартните отклонения за всички сегменти. Наблюдава се относително слаба вариация, с коефициенти на вариация (CV) между 2,5 % и 4,8 %. Стойностите на T1 времето на релаксация за предносеапталния сегмент са по-високи от тези на предния, долния и страничните сегменти, като при мъжете се наблюдават по-високи стойности и при долносеапталния сегмент спрямо останалите. Еднофакторният RM ANOVA анализ доказва статистически значими разлики само при мъжете ($F = 2,57$; $p = 0,29$), а допълнителното сравнение по метода на Student-Newman-Keuls показва статистически значима разлика между

антеросепталния и предния сегмент (Фигура 2). Допълнителни сравнения между мъжете и жените бяха извършени с помощта на теста на Student, като предварително се провериха условията за нормално разпределение и еднакви дисперсии. Стойността за глобалното T1 време на релаксация при жените ($1027,7 \pm 25,4$ ms) е достоверно по-високо от това при мъжете ($992,9 \pm 24,4$ ms), при $p < 0,001$ (Таблица 4, Фигура 3). Същата зависимост се наблюдава и при отделните сегменти, като се наблюдава статистически значими разлики по полов признак. При изследване на корелацията между T1 времената на релаксация и останалите параметри се установи, че единствено доказана негативна линейна връзка се наблюдава с промяна в дебелината на миокарда (Фигура 4). Коефициентите на корелация (r) варират между 0,312 и 0,511, като в повечето случаи се наблюдава слаба до умерена (само при T1-12) зависимост. Стойността на коефициента на Пирсън за глобалното T1 време на релаксация е $r = -0,485$, а коефициента на регресия показва средно намаляване с 11,2 ms при увеличение на дебелината на миокарда с 1 mm (Фигура 4). Корелацията с останалите показатели е незначителна. Забелязва се тенденция за удължаване на глобалното T1 време на релаксация при по-възрастните участници в проучването, като при подгрупата до 40 години стойността е 1006,1 ms, а при тези над 40 години – 1014,2 ms, при статистически недостоверна разлика. Коефициентите на корелация между глобалното T1 и сърдечния ритъм не се различават достоверно от нула общо за цялата група, отделно при мъжете и жените и в подгрупи, разделени с HR до 70 уд./min (1005,0 ms) и над 70 уд./min (1013,5 ms).

Таблица 3. Основни показатели на извадката относно T1 времената на релаксация при мъжете и жените от контролната група.

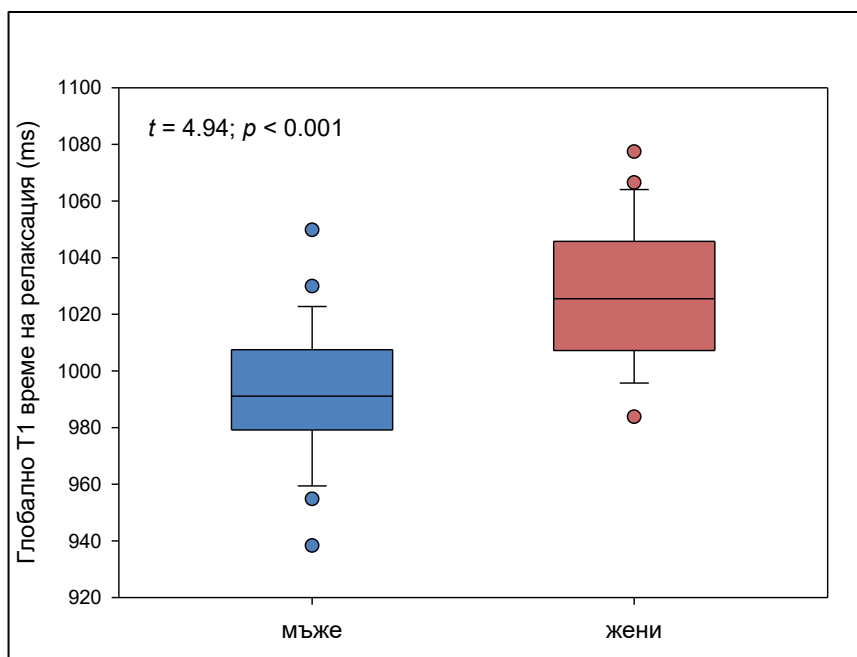
времена на релаксация (ms)	мъже					
	min	max	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	SD	CV
T1-7	884,3	1040,6	972,4	7,6	37,8	3,9
T1-8	907,2	1068,3	993,1	7,9	39,3	4,0
T1-9	915,0	1043,0	990,6	6,3	31,3	3,2
T1-10	926,0	1024,8	987,9	5,1	25,7	2,6
T1-11	935,5	1086,9	978,0	6,2	30,9	3,2
T1-12	914,0	1066,6	981,0	7,1	35,7	3,6
T1-GL	938,3	1049,8	992,9	4,9	24,4	2,5
времена на релаксация (ms)	жени					
	min	max	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	SD	CV
T1-7	909,6	1108,0	1018,5	9,06	45,3	4,4
T1-8	926,5	1090,0	1026,7	8,02	40,1	3,9
T1-9	960,5	1071,1	1021,7	5,66	28,3	2,8
T1-10	918,5	1106,1	1024,4	8,76	43,8	4,3
T1-11	955,0	1086,7	1010,5	7,01	35,0	3,5
T1-12	922,9	1104,0	1024,9	9,91	49,5	4,8
T1-GL	983,8	1077,4	1027,7	5,08	25,4	2,5



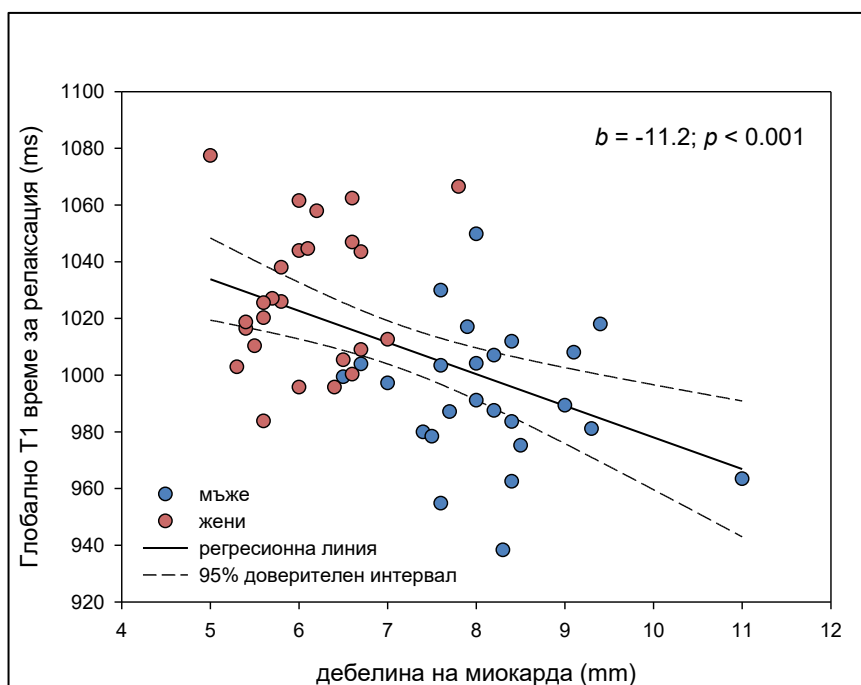
Фигура 2. Сравнение между сегментите по T1 времена на релаксация при мъжете с еднофакторен RM ANOVA анализ. На графиките са представени средноаритметичните стойности $\pm$ стандартните отклонения. Различните букви обозначават достоверни различия, доказани по метода на Student-Newman-Keuls.

Таблица 4. Проверка за статистически значими разлики между мъжете и жените по T1 времена на релаксация - стойност на t-теста и стойност на p.

времена на релаксация (ms)	разлика между средноаритметичните стойности	Student t-test	p
T1-7	46,1	3,91	<0,001
T1-8	33,6	3,00	0,004
T1-9	31,2	3,69	0,001
T1-10	36,4	3,58	0,001
T1-11	32,4	3,47	0,001
T1-12	43,9	3,59	0,001
T1-GL	34,8	4,94	<0,001

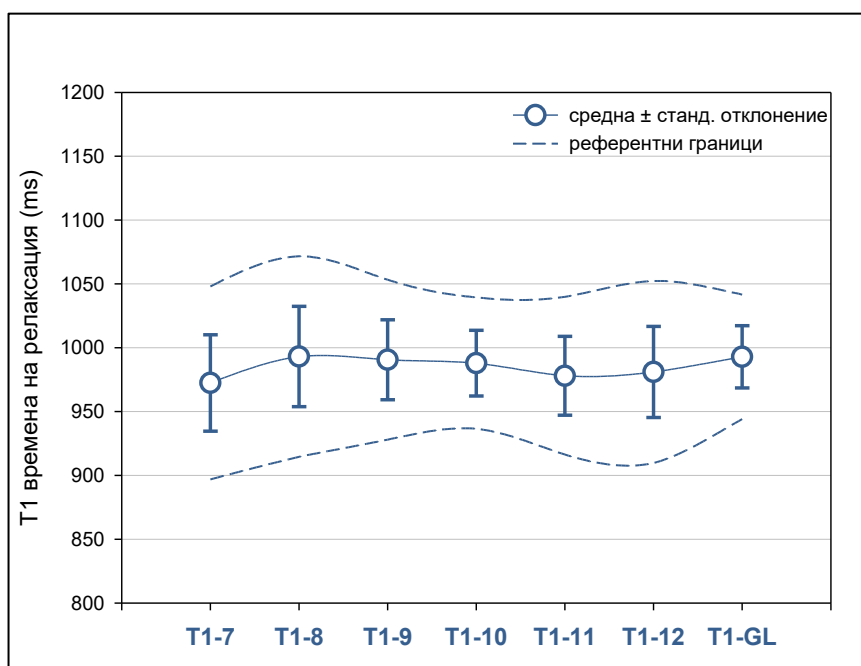


Фигура 3. T-test на Student: статистически достоверни разлики между мъжете и жените относно глобалното T1 време за релаксация

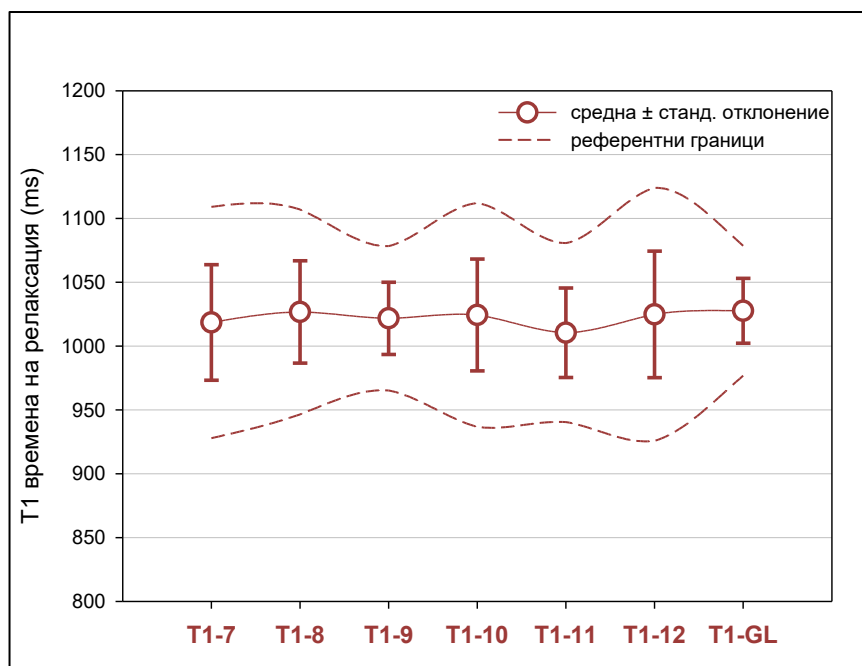


Фигура 4. Връзка между глобалното T1 време за релаксация и дебелината на миокарда. На графиката са представени линиите на регресия и 95% доверителните интервали, регресионните коефициенти (b) и стойностите на p .

На базата на резултатите от статистическия анализ на здравите доброволци, са предложени референтните стойности на T1 времената на релаксация за отделните сегменти и глобалното T1, поотделно за мъжете и жените (Фигура 5, Фигура 6, Таблица 5). Долните и горните граница на интервалите са изчислени като средноаритметичните стойности на извадката ± 2 стандартни отклонения. Размахът на извадката при жените е по-голям, заради по-високата вариация в стойностите. Средният размах при жените е 161,4 ms, а при мъжете – 133,8 ms. Глобалното T1 е в границите от 944,1 ms до 1041,6 ms за мъжете (9,8% от средната стойност) и от 976,9 ms до 1078,5 ms за жените (9,9% от средната стойност).



Фигура 5. Референтни граници на T1 времена на релаксация и средни стойности ± 1 стандартно отклонение при мъжете



Фигура 6. Референтни граници на T1 времена на релаксация и средни стойности ± 1 стандартно отклонение при жените

Таблица 5. Референтни стойности на T1 и T2 времена на релаксация - долна граница (LB) и горна граница (UB) при мъжете и жените.

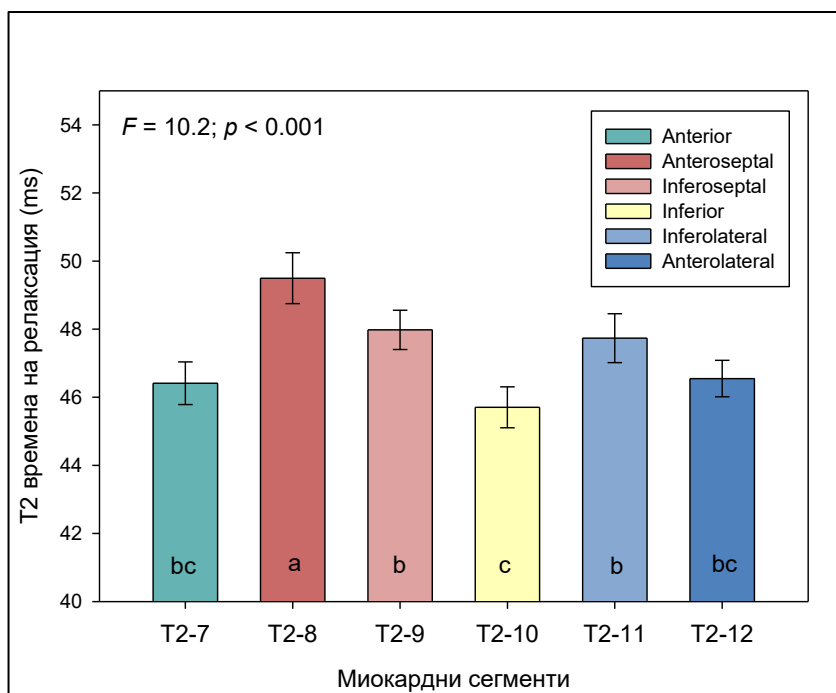
времена на релаксация (ms)	мъже		жени	
	референтни стойности долна граница	референтни стойности горна граница	референтни стойности долна граница	референтни стойности горна граница
<i>T1 времена на релаксация</i>				
T1-7	896,8	1048,0	927,9	1109,1
T1-8	914,5	1071,6	946,5	1106,9
T1-9	928,0	1053,1	965,1	1078,3
T1-10	936,4	1039,4	936,7	1112,0
T1-11	916,2	1039,8	940,4	1080,6
T1-12	909,7	1052,3	925,8	1123,9
T1-GL	944,1	1041,6	976,9	1078,5
<i>T2 времена на релаксация</i>				
T2-7	40,4	48,7	40,2	52,7
T2-8	38,4	51,0	42,0	57,0
T2-9	39,1	48,8	42,2	53,7
T2-10	39,1	48,1	39,7	51,7
T2-11	38,1	50,5	40,6	54,9
T2-12	39,0	49,1	41,2	51,9
T2-GL	40,5	48,7	43,6	53,5

T2 времена на релаксация

В *Таблица 6* са представени стойностите на средните аритметични на T2 времената на релаксация за отделните сегменти, техните стандартни отклонения, разликите между средните на мъжете и жените и резултатите от t-теста на Student. Вариацията е по-голяма в сравнение с тази при T1 времената на релаксация, като CV е в границите от 5,1 % до 8,9 %. Доказани са статистически достоверни разлики между мъжете и жените за всеки отделен сегмент. Средните стойности на T2 времената на релаксация при мъжете са по-ниски, в сравнение с тези при жените. Глобалното T2 при мъжете е $44,6 \pm 2,06$ ms, а при жените – $48,6 \pm 2,49$ ms, като се наблюдава статистически значима разлика от 3,95 ms ($p < 0,001$) (*Таблица 7* и *Фигура 8*). Най-високи са стойностите на T2-8 времето на релаксация в антеросепталния сегмент ($44,7 \pm 3,16$ ms – мъже; $49,5 \pm 3,74$ ms – жени), а най-ниски на T2-10 на долния сегмент ($43,6 \pm 2,26$ ms – мъже; $45,7 \pm 3,00$ ms – жени). С помощта на RM ANOVA са сравнени времената на релаксация по сегменти. Достоверни разлики се доказаха в групата на жените ($F = 10,2$; $p < 0,001$). Сравнението по двойки по метода на Student-Newman-Keuls показва статистически значими разлики при ниво на значимост $\alpha = 0,05$ между антеросепталния сегмент и всички останали, както и между инферосепталния и инферолатералния сегмент и долния сегмент (*Фигура 7*). Връзката между T2 времената на релаксация и възрастта, сърдечния ритъм, дебелината на миокарда и фракцията на изтласкване на лявата и дясната камера е изследвана с корелационен анализ (*Таблица 8*). Глобалното T2 време за релаксация има много силна отрицателна корелационна връзка с дебелината на миокарда ($r = -0,769$; $p < 0,001$). Наклоните на регресионните линии при мъжете и жените не се различават достоверно и затова изследваната връзка е представена общо за цялата група (*Фигура 9*). Линейният регресионен модел показва средно намаляване от 1,76 ms при увеличение на дебелината на миокардната с 1 mm. Регистрирани са 4 случая на умерена корелационна връзка, 1 случай на много силна връзка (за T2-9) и 1 случай на слаба връзка (за T2-10). Коефициентите на корелация на T2 времената на релаксация с промяната във възрастта се оказаха положителни и достоверни при T2-7 и T2-12. Глобалното T2 при възрастовата група до 40 г. (45,9 ms) е малко по-късо, в сравнение с групата над 40 г. (47,2 ms), но разликата не се доказва. Установиха се три случая на слаба отрицателна корелационна връзка между T2 времената и сърдечния ритъм – при T2-7, T2-11 и T2-12 ($p < 0,05$). Глобалното T2 на подгрупата със сърдечен ритъм до 70 уд./мин е 47,6 ms, докато при тази над 70 уд./мин е малко по-късо – 45,9 ms, но разликата не е достоверна. Това вероятно е свързано с по-високата средна възраст на първата подгрупа (47,2 години) в сравнение с втората (40,1 години).

Таблица 6. Основни показатели на извадката за T2 времената на релаксация при мъжете и жените от контролната група.

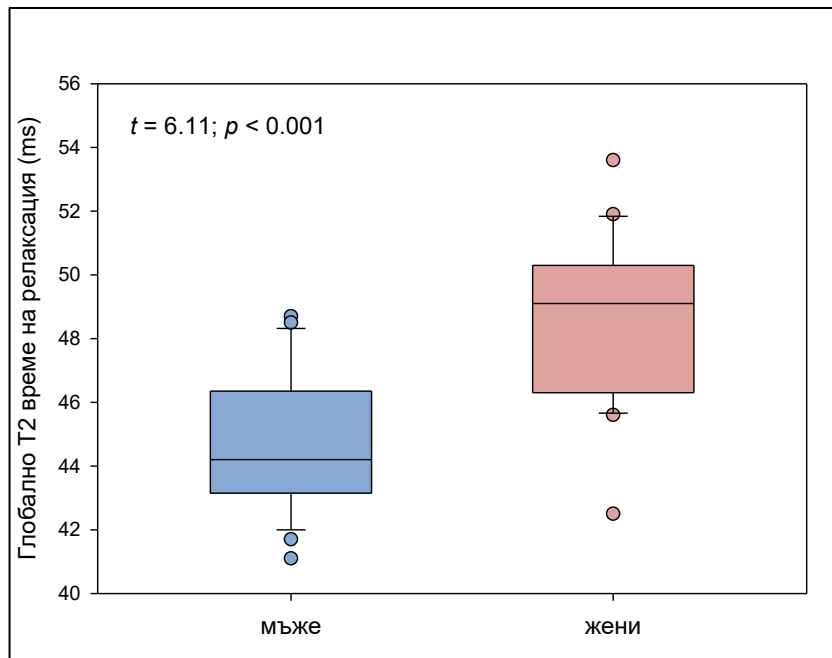
времена на релаксация (ms)	мъже					
	min	max	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	SD	CV
T2-7	41,1	48,9	44,6	0,41	2,07	4,6
T2-8	40,4	52,6	44,7	0,63	3,16	7,1
T2-9	39,8	49,0	44,0	0,48	2,42	5,5
T2-10	38,2	48,7	43,6	0,45	2,26	5,2
T2-11	38,5	50,6	44,3	0,62	3,08	7,0
T2-12	38,4	50,7	44,0	0,50	2,52	5,7
T2-GL	41,1	48,7	44,6	0,41	2,06	4,6
времена на релаксация (ms)	жени					
	min	max	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	SD	CV
T2-7	40,4	52,2	46,4	0,63	3,13	6,7
T2-8	40,1	55,5	49,5	0,75	3,74	7,6
T2-9	40,1	53,3	48,0	0,58	2,88	6,0
T2-10	36,4	51,3	45,7	0,60	3,00	6,6
T2-11	36,1	53,7	47,7	0,72	3,59	7,5
T2-12	40,2	53,4	46,5	0,54	2,68	5,7
T2-GL	42,5	53,6	48,6	0,50	2,49	5,1



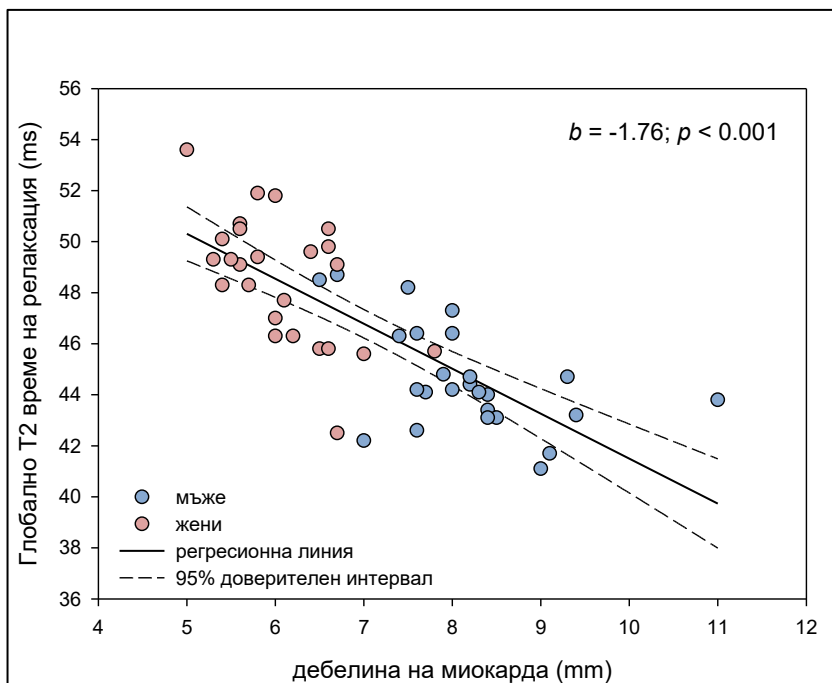
Фигура 7. Сравнение между сегментите по T2 времена на релаксация при жените с еднофакторен RM ANOVA анализ. На графиките са представени средноаритметичните стойности $\pm$ стандартните грешки. Различните букви обозначават достоверните разлики, доказани по метода на Student-Newman-Keuls.

Таблица 7. Разлика между мъжете и жените по T2 времена на релаксация - стойност на t-теста и стойност на p .

времена на релаксация (ms)	разлика между средните	Student t-test	p
T2-7	1,85	2,47	0,017
T2-8	4,82	4,92	<0,001
T2-9	4,03	5,35	<0,001
T2-10	2,09	2,78	0,008
T2-11	3,44	3,64	0,001
T2-12	2,50	3,40	0,001
T2-GL	3,95	6,11	<0,001

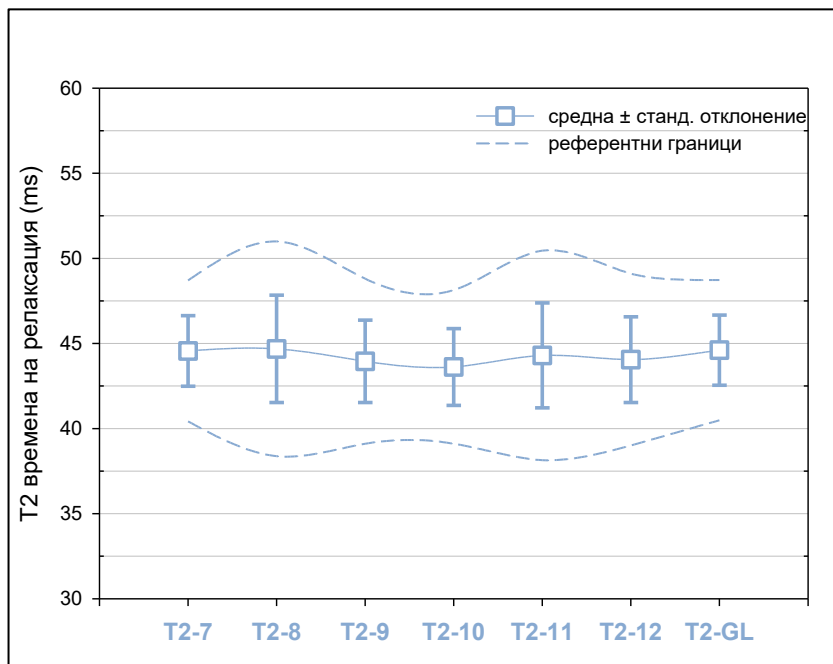


Фигура 8. Статистически достоверни разлики между мъжете и жените по глобално T2 време за релаксация, с Student t-тест.

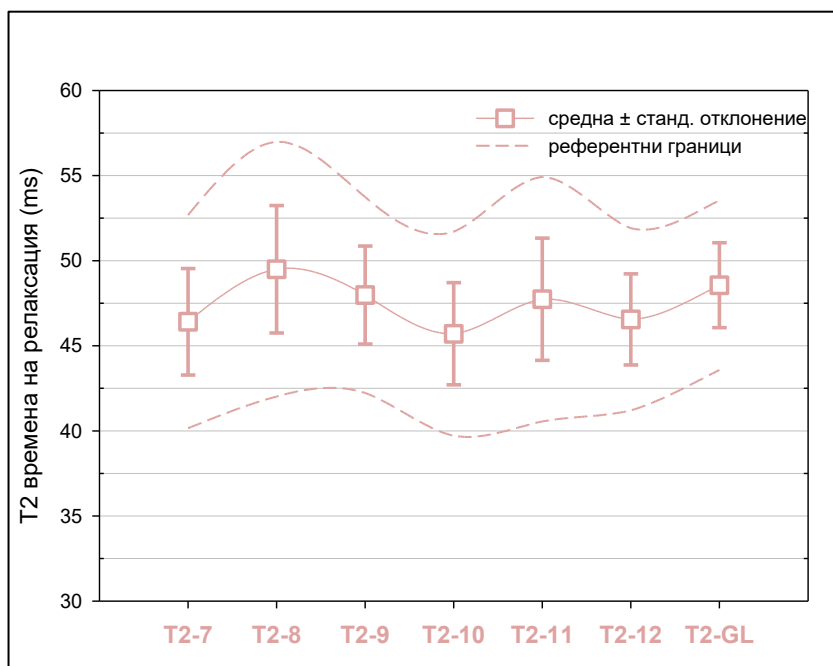


Фигура 9. Връзка между глобалното T2 време за релаксация и дебелината на миокарда. На графиката са представени линиите на регресия и 95% доверителните интервали, регресионните коефициенти (b) и стойностите на p .

В Таблица 9 и на Фигура 10 и Фигура 11 са представени референтните стойности при мъжете и жените на T2 времената на релаксация за всички сегменти. Средният размах при жените (12,7 ms) е по-голям от този при мъжете (10,3 ms). Глобалното T2 е в интервала от 40,5 ms до 48,7 ms за мъжете (18,5% от средната) и от 43,6 ms до 53,5 ms (20.5% от средната).



Фигура 10. Референтни граници на T2 времена на релаксация и средноаритметични стойности ± 1 стандартно отклонение при мъжете



Фигура 11. Референтни граници на T2 времена на релаксация и средноаритметични стойности ± 1 стандартно отклонение при жените.

Таблица 8. Корелационен анализ на T1 и T2 времената на релаксация и възрастта, дебелината на миокарда (MT), сърдечната честота (HR), фракцията на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера – коефициенти на Pearson (*r*) и стойности на *p*.

		T1-7	T1-8	T1-9	T1-10	T1-11	T1-12	T1-GL
възраст (год.)	<i>r</i>	-0,035	0,023	0,013	0,166	0,034	-0,252	0,078
	<i>p</i>	0,808	0,873	0,927	0,249	0,815	0,077	0,591
MT (mm)	<i>r</i>	-0,436	-0,312	-0,445	-0,329	-0,461	-0,511	-0,485
	<i>p</i>	0,002	0,027	0,001	0,020	0,001	<0,001	<0,001
HR (bpm)	<i>r</i>	-0,064	0,171	-0,011	0,151	0,092	0,063	0,147
	<i>p</i>	0,658	0,236	0,939	0,295	0,527	0,664	0,307
LV EF (%)	<i>r</i>	-0,218	0,012	-0,183	0,061	-0,119	-0,275	-0,051
	<i>p</i>	0,129	0,936	0,203	0,671	0,411	0,053	0,726
RV EF (%)	<i>r</i>	-0,189	0,167	0,023	0,192	0,075	-0,067	0,084
	<i>p</i>	0,188	0,247	0,873	0,182	0,602	0,645	0,562
		T2-7	T2-8	T2-9	T2-10	T2-11	T2-12	T2-GL
възраст (год.)	<i>r</i>	0,367	0,120	0,149	0,263	0,164	0,340	0,116
	<i>p</i>	0,009	0,405	0,300	0,065	0,256	0,016	0,423
MT (mm)	<i>r</i>	-0,530	-0,684	-0,727	-0,345	-0,552	-0,565	-0,768
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	<0,001	<0,001	<0,001
HR (bpm)	<i>r</i>	-0,369	-0,197	-0,232	-0,252	-0,338	-0,344	-0,251
	<i>p</i>	0,008	0,170	0,105	0,078	0,016	0,014	0,079
LV EF (%)	<i>r</i>	-0,096	-0,244	-0,209	-0,208	-0,346	-0,153	-0,232
	<i>p</i>	0,509	0,087	0,145	0,146	0,014	0,288	0,105
RV EF (%)	<i>r</i>	-0,003	-0,119	-0,054	-0,157	-0,291	-0,080	-0,029
	<i>p</i>	0,984	0,409	0,709	0,276	0,040	0,580	0,841

Таблица 9. Референтни стойности на T1 и T2 времена на релаксация при мъжете и жените, изчислени като средни аритметични ± 2 стандартни отклонения.

времена на релаксация (ms)	мъже		жени	
	референтни стойности долна граница	референтни стойности горна граница	референтни стойности долна граница	референтни стойности горна граница
<i>T1 времена на релаксация</i>				
T1-7	896,8	1048,0	927,9	1109,1
T1-8	914,5	1071,6	946,5	1106,9
T1-9	928,0	1053,1	965,1	1078,3
T1-10	936,4	1039,4	936,7	1112,0
T1-11	916,2	1039,8	940,4	1080,6
T1-12	909,7	1052,3	925,8	1123,9
T1-GL	944,1	1041,6	976,9	1078,5
<i>T2 времена на релаксация</i>				
T2-7	40,4	48,7	40,2	52,7
T2-8	38,4	51,0	42,0	57,0
T2-9	39,1	48,8	42,2	53,7
T2-10	39,1	48,1	39,7	51,7
T2-11	38,1	50,5	40,6	54,9
T2-12	39,0	49,1	41,2	51,9
T2-GL	40,5	48,7	43,6	53,5

Анализът на резултатите при проведеното проучване установи нормалните стойности за T1 и T2 времената за релаксация в миокарда при апарат Siemens с напрегнатост на магнитното поле 1,5 T. Този резултат е важен за образната диагностика, защото T1 и T2 времената за релаксация са основна магнитна характеристика на тъканите и зависят както от тъканния състав, така и от силата на полето. In vivo измерванията зависят допълнително и от вида на приложената импулсната секвенция, техническите параметри на апарата и изследваната популация.

В текущото проучване големината на средноаритметичната стойност за глобалното T1 време за релаксация, осреднена за мъжете е $992,9 \pm 24,4$ ms, а за жените $1027,7 \pm 25,4$ ms. Получената средноаритметичната стойност на T2 времето на релаксация е съответно $44,6 \pm 2,06$ ms за мъже и $48,6 \pm 2,49$ ms за жени. Резултатите от проведеното проучване се доближават до докладваните в други проучвания стойности.

Статистическият анализ на резултатите показва известна циркумферентна вариабилност в стойностите на T1 и T2 времето, с по-високи стойности за T1 в септалните сегменти спрямо стойностите при свободната стена.

Статистическият анализ не показва наличието на достоверна корелация между T1 времето за релаксация и възрастта на участниците, но се забелязва тенденция към повишаване на стойностите с увеличаване на възрастта. Докладваните в литературата данни по отношение на връзката между T1 и T2 времената за релаксация и възрастта на пациента са противоречиви. Clotilde Roy и съавт. установяват нарастване на стойностите на T1 и ECV с възрастта при мъже, но не и при жени. Потенциално обяснение би могло да се даде с увеличаване на интерстициалната миокардна фиброза с възрастта при мъже, но не и при жени, доказана хистопатологично в някои проучвания. Dabir и съавт. съобщават за установена тенденция на положителна връзка между T1 времето и възрастта при 1,5 T при мъже, докато в проучването на Rosmini се докладва обратното - намаляване на стойностите на T1 времето с възрастта, което може да се дължи на натрупването на липофусцин или хемосидерин в миокарда с увеличаването на възрастта.

В текущото проучване се наблюдава статистически значима връзка между големината на T1 времето и пола, като се наблюдават значително по-високи стойности при жени. Получените резултати се потвърждават и от други автори. Едната от възможните причини за наблюдаваната тенденция е в това, че по-тънкият миокард може доведе до частично обемен ефект с припокриване на миокарда с кръвния пул. Друго възможно обяснение е в по-ниските стойности на хематокрита при жените, както и хормоналният им статус.

При проведеното проучване се установи, че стойностите на T2 времето за релаксация също зависят от пола, но при него не се доказва статистически значима корелация с възрастта. Тези резултати са в известно несъответствие с докладваните от Bonner и съавт. при 1,5 T магнитен резонанс. В проучването на Bonner се наблюдават не само по-високи стойности при жени, но и по-високи стойности с увеличаването на възрастта. При проучването от Knobelsdorff и съавт. не се открива статистически значима корелация между големината на T2 и възрастта и пола на пациентите.

Статистическият анализ на резултатите не доказва наличието на достоверна корелация между T1 и T2 времената за релаксация и сърдечната честота. Получените от нас резултати съвпадат с докладваните от Clotilde Roy, докато при проучването на Meloni се доказва зависимост както на глобалното T1 време за релаксация от сърдечната честота, така и за сегментните стойности. Според авторите, тази зависимост се дължи на специфичните характеристики на MOLLI секвенцията и влиянието на пулсаторни артефакти при по-висока сърдечна честота.

Получените в текущото проучване резултати показват значителна обратна корелация между сегментните и глобалните стойности на T2 времето и дебелината на миокарда. При T1 времето, наблюдаваната връзка е слаба, а при отделни сегментни - умерена. По-високите стойности на времената при по-тънкия миокард най-вероятно се дължат на частично обемен ефект и попадане в зоната на интерес, освен на миокард, и на част от кръвния пул. Аналогични резултати се съобщават и в проучване на Meloni.

2. Пациенти след прекарана Ковид-19 инфекция – Възрастни

2.1 Демографска характеристика.

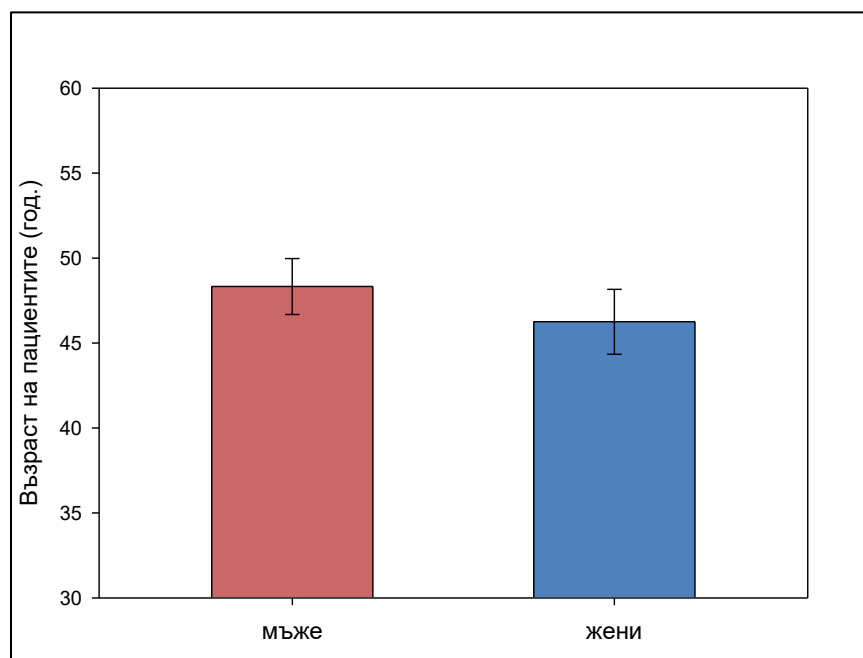
В проучването са включени 121 пациента след прекарана Ковид-19 инфекция. Изготвена е демографска характеристика по отношение на пол, възраст, придружаващи заболявания и интервал от време между поставяне на диагнозата и провеждане на КМРТ изследването.

Пол и Възраст

Разпределението на пациентите по пол и възраст е представено в Таблица 10 и на Фигура 12. Съотношението мъже/жени е 1,37, като 70 (57,9 %) от пациентите са от мъжки пол, а 51 (42,1 %) - от женски пол. За цялата група пациенти са изчислени основните показатели на извадката относно възрастта им: минимална и максимална стойност, средноаритметична стойност, стандартно отклонение на средноаритметичната стойност, коефициент на вариация и медиана (Таблица 10). Средната възраст на участниците в проучването е $47,5 \pm 13,4$ години. Не се наблюдава статистически значима разлика между мъжете ($48,3 \pm 13,6$ години) и жените ($46,3 \pm 13,2$ години) по възрастов критерий ($t = 0.819$; $p = 0.415$).

Таблица 10. Дескриптивна статистика на възрастта на пациентите – мъже, жени и общо.

	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
мъже	21	77	48,3	1,65	13,6	28,1	46,5
жени	19	77	46,3	1,91	13,2	28,6	46,3
ОБЩО	19	77	47,5	1,25	13,4	28,3	47,5



Фигура 12. Сравнение между мъжете и жените по възраст в години. На графиката са представени средните аритметични стойности $\pm$ стандартните грешки.

Придружаващи заболявания

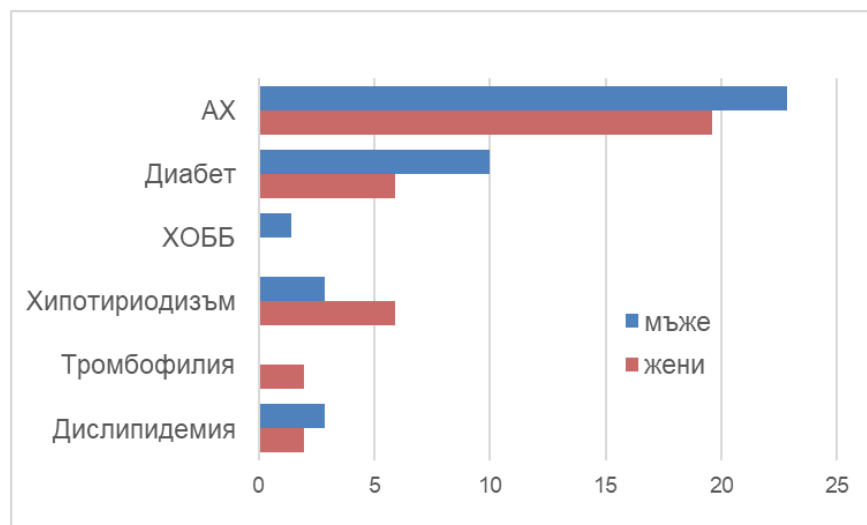
Близо 1/3-та от участниците (n=36; 29,8%) съобщават за придружаващи заболявания като най-висока е честотата на артериалната хипертония (n=26; 21,5 %), последвана от диабет (n=10; 8,3 %), хипотирозидизъм (n=5; 4,1%), дислипидемия (n=3; 2,5%), хронична обструктивна белодробна болест (n=1; 0,8%), тромбофилия (n=1; 0,8%) (Таблица 11). Не се доказва статистически значима разлика в честотите на придружаващите заболявания при мъжете и жените (Таблица 12, Фигура 13). Някои от участниците са с повече от едно придружаващо заболяване - 1 от участниците е с 3 придружаващи заболявания, 8 от тях са с 2 придружаващи заболявания (Фигура 14).

Таблица 11. Честота (в брой и %) на придружаващите заболявания на пациентите – мъже, жени и общо.

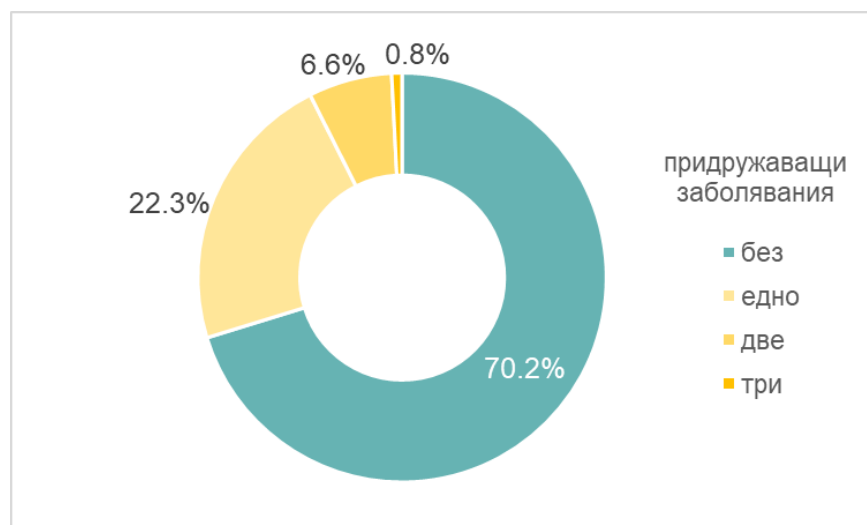
	мъже		жени		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
АХ	16	22,9	10	19,6	26	21,5
Диабет	7	10,0	3	5,9	10	8,3
ХОББ	1	1,4	0	0,0	1	0,8
Хипотирозидизъм	2	2,9	3	5,9	5	4,1
Тромбофилия	0	0,0	1	2,0	1	0,8
Дислипидемия	2	2,9	1	2,0	3	2,5
ОБЩО	21	30,0	15	29,4	36	29,8

Таблица 12 Z-тест за сравняване на мъже и жени по честотата на придружаващите заболявания..

Придружаващо заболяване	разлика в %	z-тест	p
АХ	3,25	0,206	0,837
Диабет	4,12	0,478	0,633
ХОББ	1,43	0,160	0,873
Хипотирозидизъм	-3,03	0,363	0,717
Тромбофилия	-1,96	0,160	0,873
Дислипидемия	0,90	0,279	0,780
ОБЩО	0,59	0,131	0,895



Фигура 13. Честотно разпределение (в %) на придружаващите заболявания при мъжете и жените.



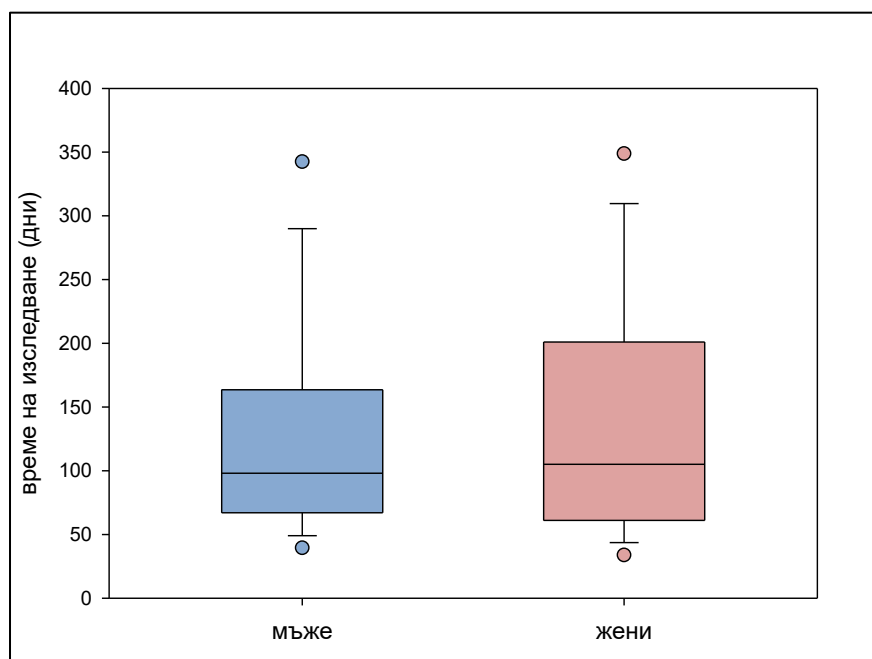
Фигура 14. Честотно разпределение (в %) на броя на придружаващите заболявания.

Интервал от време между поставяне на диагноза Ковид-19 и провеждане на КМРТ изследването.

Интервалът от време между поставяне на диагнозата и провеждане на магнитно-резонансното изследване варира в широки граници – от 21 дни до 371 дни. Средният интервал от време при всички участници е $133,9 \text{ дни} \pm 69,1 \text{ дни}$. Тестът на Mann-Whitney показва, че няма статистически значима разлика по полов признак при времето на изследване ($U = 1704$; $p = 0.772$) (Таблица 13 и Фигура 15).

Таблица 13. Дескриптивна статистика на времето на изследване в дни – мъже, жени и общо.

пол	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
мъже	21	360	129,9	10,70	88,9	68,5	98
жени	21	371	139,3	13,69	97,8	70,2	105
ОБЩО	21	371	133,9	8,44	92,5	69,1	101



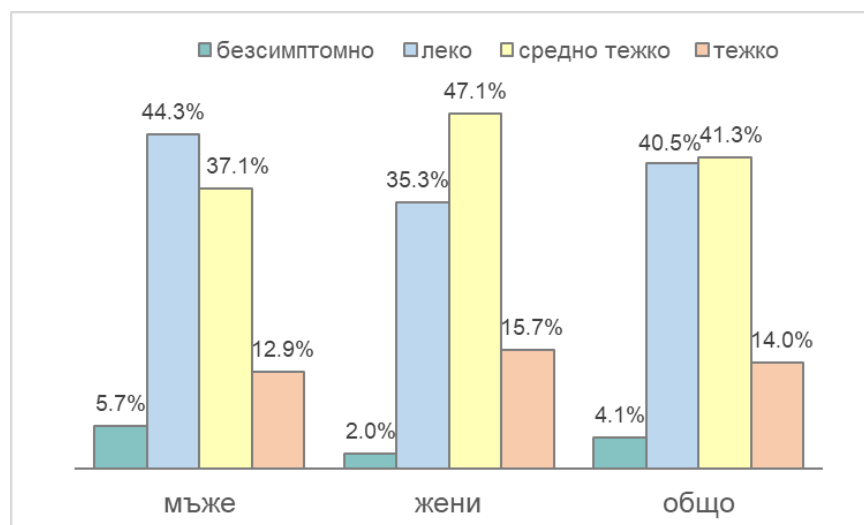
Фигура 15. Сравнение между мъжете и жените по времето на изследване в дни.

2.2 Протичане на заболяването

На база на данните от проведените анкети и представената медицинска документация, участниците бяха разделени по групи в зависимост от начина на протичане на заболяването (Таблица 14). По-голямата част от пациентите и от двата пола са с леко ($n=49$, 40,5%) и средно тежко ($n=50$, 41,3%) прекарана инфекция. Малка част от пациентите са прекарвали инфекцията безсимптомно ($n=5$, 2%), а при 15,7% ($n=17$) заболяването е протекло тежко. Не се наблюдава разлика по формата на протичане на заболяването между мъжете и жените ($\chi^2 = 1.41$; $p = 0.495$) (Фигура 16).

Таблица 14. Честота на пациентите (в брой и %) с различна тежест на протичане на заболяването – мъже, жени и общо.

		безсимптомно	леко	средно тежко	тежко
мъже	брой	4	31	26	9
	%	5,7%	44,3%	37,1%	12,9%
жени	брой	1	18	24	8
	%	2,0%	35,3%	47,1%	15,7%
общо	брой	5	49	50	17
	%	4,1%	40,5%	41,3%	14,0%



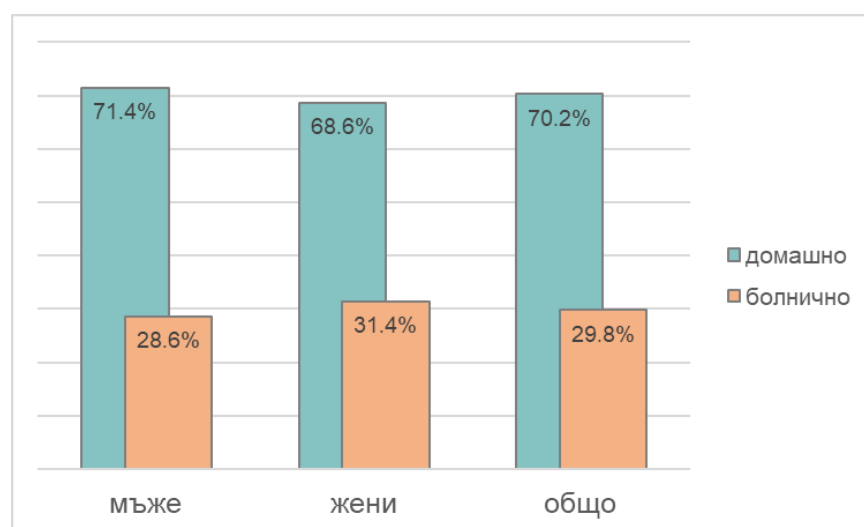
Фигура 16. Честотно разпределение (в %) според формата на протичане на заболяването при мъжете, жените и общо.

Статистическият анализ на резултатите, χ^2 тест, показва, че при мъжете и жените не се наблюдава статистически значима разлика за тежестта на протичане на заболяването ($\chi^2 = 1.41$; $p = 0.495$).

При близо 1/3-та от участниците в проучването, заболяването е протекло с усложнения, налагащи хоспитализация ($n=36$, 29,8%) (Таблица 15). Не се наблюдава разлика между мъжете и жените по типа на лечение – домашно или болнично ($\chi^2 = 0.02$; $p = 0.895$). (Таблица 15 и Фигура 17).

Таблица 15. Честота на пациентите (в брой и %) с домашно и болнично лечение – мъже, жени и общо.

Лечение	мъже		жени		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
домашно	50	71,4	35	68,6	85	70,2
болнично	20	28,6	16	31,4	36	29,8

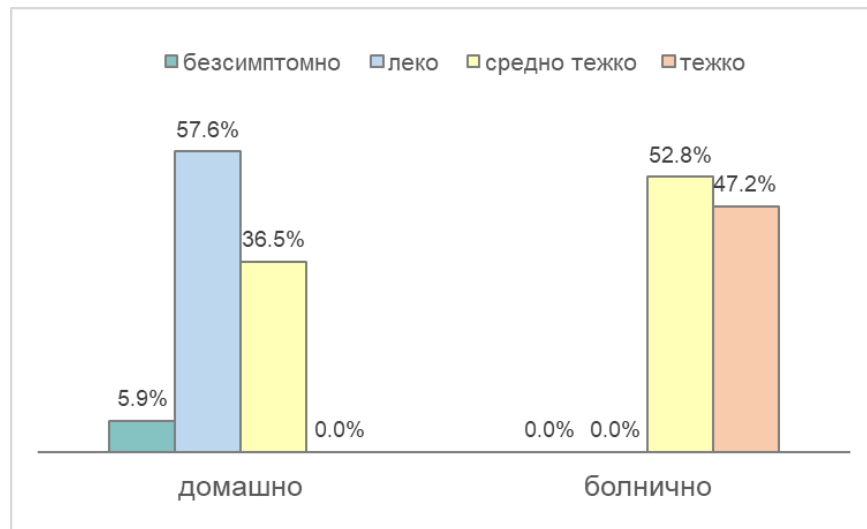


Фигура 17. Честотно разпределение (в %) на пациентите с домашно и болнично лечение – мъже, жени и общо.

В Таблица 16 и Фигура 18 е показано разпределението по честота на тежестта на протичане на заболяването при пациентите с домашно и болнично лечение, при мъже, жени и общо за цялата група. Напълно очакван резултат е, че в групата на пациентите с „Домашно лечение“ попадат безсимптомна, лека и средно тежка форма, докато в групата на „Болнично лечение“ попадат само средно тежка и тежка форми на протичане на Ковид-19.

Таблица 16. Честота (в брой и %) на тежестта на протичане на заболяването при пациентите с домашно и болнично лечение – мъже, жени и общо.

лечение	групи	Тежест на протичане на заболяването							
		безсимптомно		леко		средно тежко		тежко	
		брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
домашно	мъже	4	8,0	31	62,0	15	30,0	0	0,0
	жени	1	2,9	18	51,4	16	45,7	0	0,0
	общо	5	5,9	49	57,6	31	36,5	0	0,0
болнично	мъже	0	0,0	0	0,0	11	55,0	9	45,0
	жени	0	0,0	0	0,0	8	50,0	8	50,0
	общо	0	0,0	0	0,0	19	52,8	17	47,2



Фигура 18. Честотно разпределение (в %) на тежестта на протичане на заболяването при пациентите с домашно и болнично лечение.

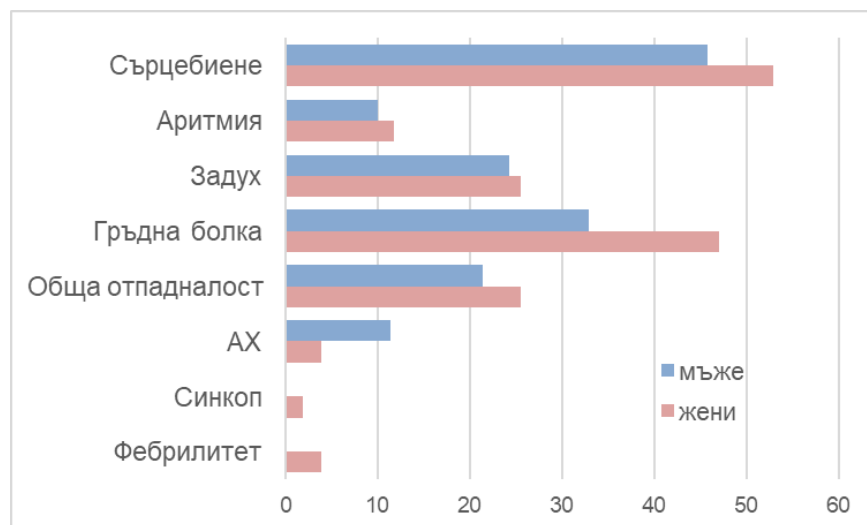
Резултатите бяха анализирани с тест на Mann-Whitney, при което се доказва наличието на статистически значима разлика ($U = 294$; $p < 0.001$) между пациентите с домашно и болнично лечение.

2.3 Симптоми

Сред най-често докладваните новопоявили се симптоми при пациентите свързани със сърдечно-съдовата система след преболедуване на Ковид-19 са: сърцебиене ($n=59$, 48,8%), гръдна болка ($n=47$, 38,8%), задух ($n=30$, 24,8%) и обща отпадналост ($n=28$, 23,1%). С по-малка честота се съобщава за появата на аритмии ($n=13$, 10,7%), АХ ($n=10$, 8,3%), фебрилитет ($n=2$, 1,7%), синкоп ($n=1$, 1,7%) (Таблица 17 и Фигура 19). При анализа не се доказва разлика в честотите на поява на отделните симптоми между мъжете и жените.

Таблица 17. Честотно разпределение (в брой и %) на пациентите в зависимост от докладваната симптоматика – мъже, жени и общо.

	мъже		жени		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
Сърцебиене	32	45,7	27	52,9	59	48,8
Аритмия	7	10,0	6	11,8	13	10,7
Задух	17	24,3	13	25,5	30	24,8
Гръдна болка	23	32,9	24	47,1	47	38,8
Обща отпадналост	15	21,4	13	25,5	28	23,1
АХ	8	11,4	2	3,9	10	8,3
Синкоп	0	0	1	2,0	1	0,8
Фебрилитет	0	0	2	3,9	2	1,7



Фигура 19. Честотно разпределение (в %) на пациентите с различни симптоми.

Аналогични резултати за появата на сърдечни симптоми от страна на пациентите след прекарана Ковид-19 инфекция се съобщават и в други публикации по темата. В проучването на Puntmann и съавт., включващо 100 участника скоро след прекарана Ковид-19 инфекция като най-чести симптоми се докладва за наличието на задух, сърцебиене, атипична гръдна болка и обща отпадналост. В серия от клинични случаи на хоспитализирани пациенти в Китай, сърцебиенето е било първи симптом при 7,3 % от пациентите, а сърдечни аритмии са докладвани с честота 16,7 %, включително при 44,4 % от случаите са на пациенти в интензивни отделения. В друго проучване, което обхваща 323 хоспитализирани пациенти, се съобщава за наличието на аритмии при 30,3 % от общата кохорта пациенти, като при критично болните пациенти честотата е изключително висока (96,2 %). Въпреки че в повечето налични публикации в литература липсват данни за типа на аритмиите, в публикувано едноцентрово проучване, включващо 187 пациентите се идентифицира появата на злокачествени аритмии при 5,9 % от хоспитализираните пациенти с Ковид-19. При обсъждането на резултатите е пояснено, че като „злокачествени аритмии“ се определят бърза камерна тахикардия с продължителност над 30 сек, предизвикваща хемодинамична нестабилност или камерна фибрилация.

Освен в острата и подострата фази на Ковид-19, продължителни сърдечни симптоми все по-често се разпознават и като късно усложнение на заболяването. Голямо проспективно едноцентрово проучване на Puntmann и сътр. включва 346 участници с вероятни субклинични сърдечни усложнения след Ковид-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.

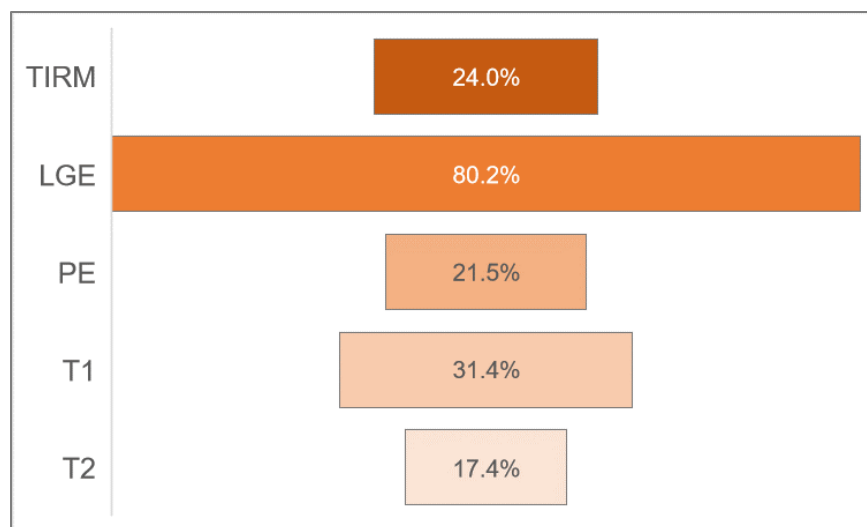
2.4 Установени МРТ промени в миокарда.

Структурни промени:

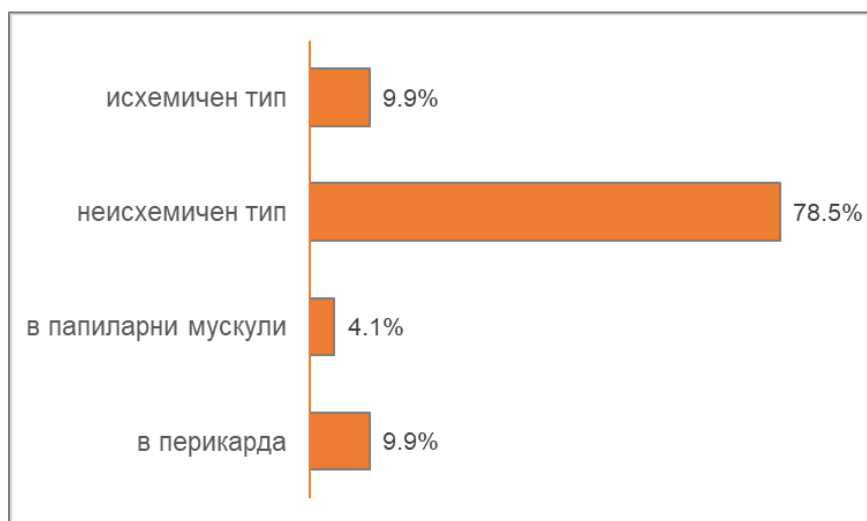
В Таблица 18 и Фигура 20 са представени установените структурни промени в миокарда и честотата им на срещане при мъже и жени. При 80,2% (n=97) от групата за възрастните са установени MPT промени в миокарда, които включват поне една от следните находки: зони на едем (24%, n=29), късно гадолиниеве усилване (80,2%, n=97), удължено глобално T1 време на релаксация (31,4%, n=38), удължено глобално T2 време на релаксация (17,4%, n=21), перикарден излив (21,5%, n=26). И при мъжете и жените преобладава неischemичен тип увреда с късно усилване с неischemичен тип разпределение в миокарда (78,5%, n=95), както и усилване в перикарда (9,9%, n=12). При близо 10 % от пациентите се установи наличието на ischemичен модел на късно усилване (9,9%, n=12), като при всички тях, ischemичната увреда се съпътства и от неischemичен тип промени. Важно е да се отбележи, че в повечето от случаите късното усилване по ischemичен тип не беше локализирано с един съдов басейн – наблюдаваха се случаи на циркумферентно субендокардно усилване, както и случаи ограничени малки ischemични огнища в различни басейни. Усилване в папиларните мускули се наблюдават при 4,1% (n=5). Зони на едем, установени на морфологични TIRM образи, се при 24% от пациентите (n=29). Въпреки че глобалните стойности на времената на релаксация бяха в референтни граници при значителна част от пациентите, при голям процент от тях все пак се наблюдават фокални зони на удължени времена с максимални стойности над референтните.

Таблица 18. Честотно разпределение (в брой и %) на установените структурни промени в миокарда при мъжете, жените и общо. TIRM – turbo inversion recovery magnitude, LGE – late gadolinium enhancement, PE – перикарден излив, T1 – глобално T1 време за релаксация, T2 – глобално T2 време за релаксация

		мъже		жени		общо	
		брой	%	брой	%	брой	%
TIRM	да	19	27,1	10	19,6	29	24,0
	не	51	72,9	41	80,4	92	76,0
LGE	да	57	81,4	40	78,4	97	80,2
ischemичен тип		8	11,4	4	7,8	12	9,9
неischemичен тип		57	81,4	38	74,5	95	78,5
в папиларни мускули		4	5,7	1	2,0	5	4,1
в перикарда		6	8,6	6	11,8	12	9,9
LGE	не	13	18,6	11	21,6	24	19,8
PE	да	12	17,1	14	27,5	26	21,5
	не	58	82,9	37	72,5	95	78,5
T1	да	28	40,0	10	19,6	38	31,4
	не	42	60,0	41	80,4	83	68,6
T2	да	18	25,7	3	5,9	21	17,4
	не	52	74,3	48	94,1	100	82,6



Фигура 20. Разпределение на честотите (в %) на установените структурни промени в миокарда общо за цялата група пациенти. TIRM – turbo inversion recovery magnitude, LGE – late gadolinium enhancement, PE – перикарден излив, T1 – глобално T1 време за релаксация, T2 – глобално T2 време за релаксация.



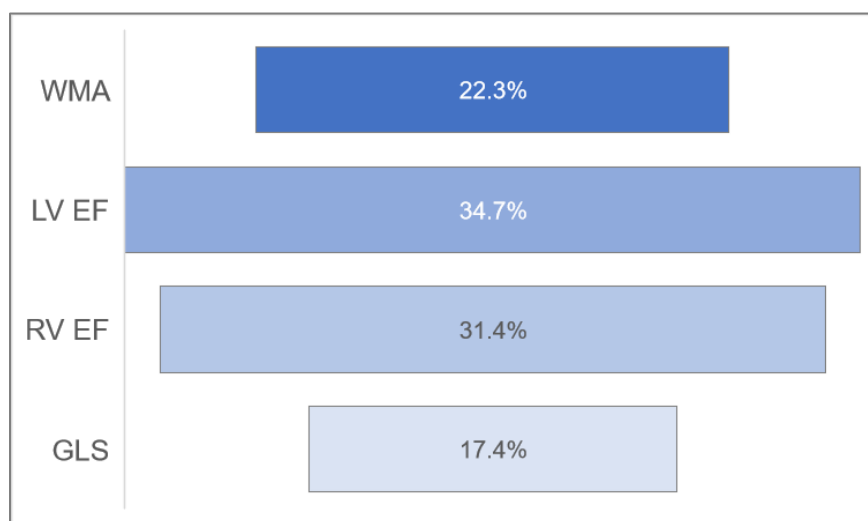
Фигура 21. Разпределение на честотите (в %) на видовете LGE промени в миокарда общо за цялата група пациенти

Функционални промени:

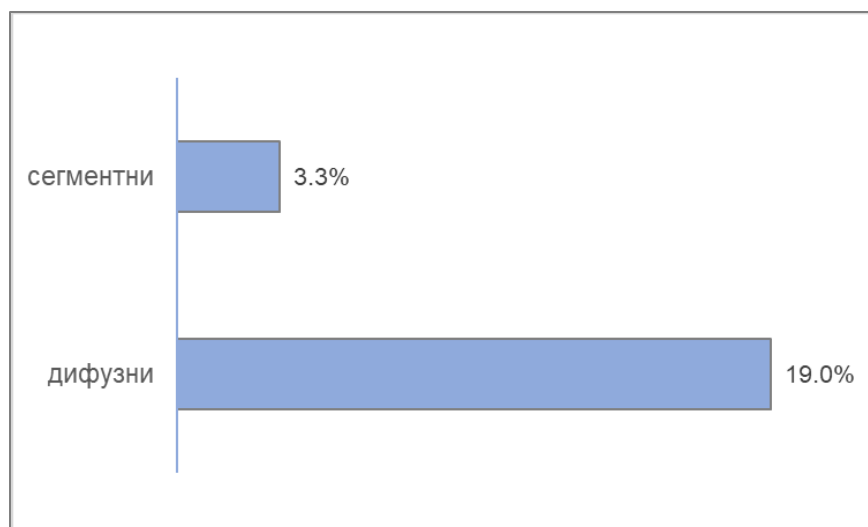
Функционални нарушения се установиха при близо 1/3-та от пациентите (Таблица 19 и Фигура 22, Фигура 23, Фигура 24). Те включват следните промени: нарушения в кинетиката при 22,3% с преобладаване на случаите с дифузна хипокинезия (19%) и единични случаи със сегментни нарушения в кинетиката (3,3%); понижена фракция на изтласкване на лява камера при 34,7%, понижена фракция на изтласкване на дясна камера при 31,4%; понижено глобално лонгитудинално стрейн при 17,4%.

Таблица 19. Честотно разпределение (в брой и %) на установените функционални промени в миокарда при мъжете, жените и общо. WMA – сегментни нарушения в кинетиката, LV EF – фракция на изтласкване на лява камера, RV EF – фракция на изтласкване на дясна камера, GLS – глобален лонгитудинален стрейн.

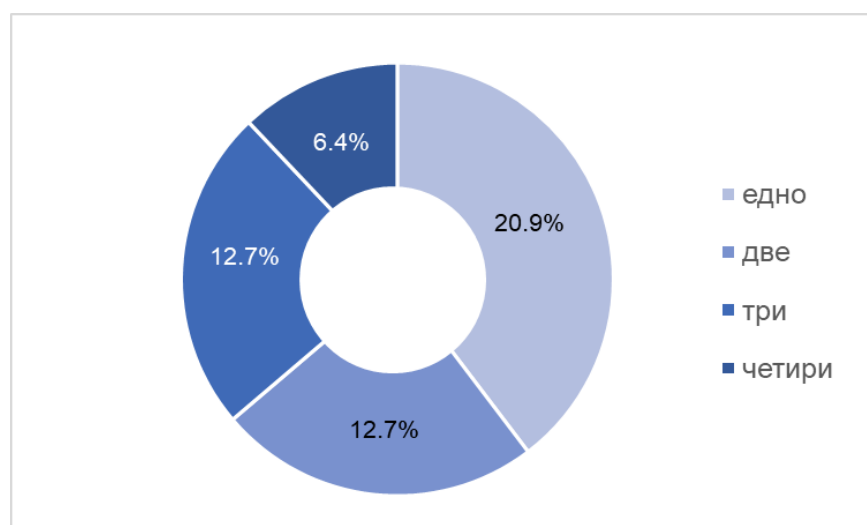
		мъже		жени		общо	
		брой	%	брой	%	брой	%
WMA	да	19	27,1	8	15,7	27	22,3
	сегментни	3	4,3	1	2,0	4	3,3
	дифузни	16	22,9	7	13,7	23	19,0
WMA	не	51	72,9	43	84,3	94	77,7
LV EF	да	28	40,0	14	27,5	42	34,7
	не	42	60,0	37	72,5	79	65,3
RV EF	да	26	37,1	12	23,5	38	31,4
	не	44	62,9	39	76,5	83	68,6
GLS	да	13	18,6	8	15,7	21	17,4
	не	49	70,0	40	78,4	89	73,6



Фигура 22. Разпределение на честотите (в %) установените функционални промени в миокарда общо за цялата група пациенти.



Фигура 23. Разпределение на честотите (в %) на видовете нарушения в контрактилитета общо за цялата група пациенти



Фигура 24. Разпределение на честотите (в %) на броя функционални промени на миокарда

Разпределението е направено за пациентите, за които има данни за GLS

В научната литература са описани различни сърдечни МРТ находки с варираща честота на срещане при пациенти след прекарана Ковид-19 инфекция. В литературен обзор, Vineeta Ojha и сътр. обобщават данните от общо 34 публикации, включващи общо 199 пациента. Техните резултати се доближават до нашите, като миокардитът (80/199; 40,2%) е най-често поставяната диагноза, докато наличието на нормална находка се докладва при 21,1% (42/199) от участниците. С доста по-ниска

честота се описват пациенти с исхемичен тип промени - 2,5% (5/199), комбинирана исхемична и неисхемична увреда – 2% (4/199) и Такотсубо и миоперикардитни промени при 1,5% (3/199). Най-често докладваните МРТ находки включват удължени T1 (109/150; 72,7%) и T2 (91/144; 63,2%) времена за релаксация, както и късно гадолиниевото усилване (85/199; 42,7%). Други описани находки са перфузионни дефекти (18/21; 85,71%), едем на T2-претеглените секвенции (46/90; 51,11%) и увеличен екстрацелуларен обем (21/40; 52,5%). Перикарден излив и гадолиниевото усилване в перикарда са описани съответно при 24 % и 22 % от пациентите. Средната стойност на фракцията на изтласкване на лява камера в проучванията е 52 %, а на дясна камера - 56 %. Понижена систолна функция на дясна камера е описана в 4 от 9 проучвания, при които се споменава деснокамерната функция като параметър. Информацията относно нарушения в кинетиката се съобщават в 13 доклада като дифузната хипокинезия е най-често срещания модел. Типът с най-голяма честота при късно усилване е неисхемичен субепикарден, който е типичен за миокардит (43/53; 81,1 %). Интрамиокарден тип усилване се съобщава при 33,9 % (15/53), а исхемичен модел на LGE (субендокарден LGE, кореспондиращ на съдов басейн) се наблюдава при 17 % (21/53). Дифузно бивентрикуларно и трансмурално късно усилване са докладвани еднократно. Късното усилване най-често присъства в базални (60%) и средни (67%) сегментни, предоминантно засягащо долна, долнолатерална и долносептална стени (26/41; 63,4%). Средната стойност на T1 времето за релаксация е 1165,59 ms, а на T2 - 54,65 ms. Много малко проучвания описват сегментите промени в параметричните показатели, но при тези които ги докладват, T2 времето за релаксация е с по-високи стойности в латералната стена, докато стойностите на T1 времето варират. Средните стойности на екстрацелуларния обем също са завишени – средно до 34,24 %.

КМРТ има важна роля не само в диагностиката на острия миокардит, но и при определяне на прогнозата, чрез възможност за количествена оценка на фиброзата и проследяване на пациентите. Въпреки че нормализирането на възпалителните маркери е свързано с преминаване на възпалителния процес в миокарда, по-нови проучвания показват, че при провеждане на КМРТ все още може да се наблюдават белези на възпаление. В ретроспективно проучване, публикувано от АНА, 71% от пациентите имат късно гадолиниевото 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. Barone–Rochette и съавтори откриват корелация между степента на LGE на 3-тия месец и неблагоприятните сърдечно-съдови събития.

2.5 Връзка между установените структурни и функционални промени в миокарда с пола и възрастта на пациентите

Статистически достоверни разлики по полов признак се установиха само по отношение на T1 и T2 времена на релаксация. Анализът на резултатите показва два пъти по-голяма честота на структурните промени в миокарда по отношение на T2 и над 4 пъти по-голяма честота по отношение на T1 при групата на мъжете спрямо тази на жените (Фигура 25). Въпреки наличието на около 10 % полова разлика

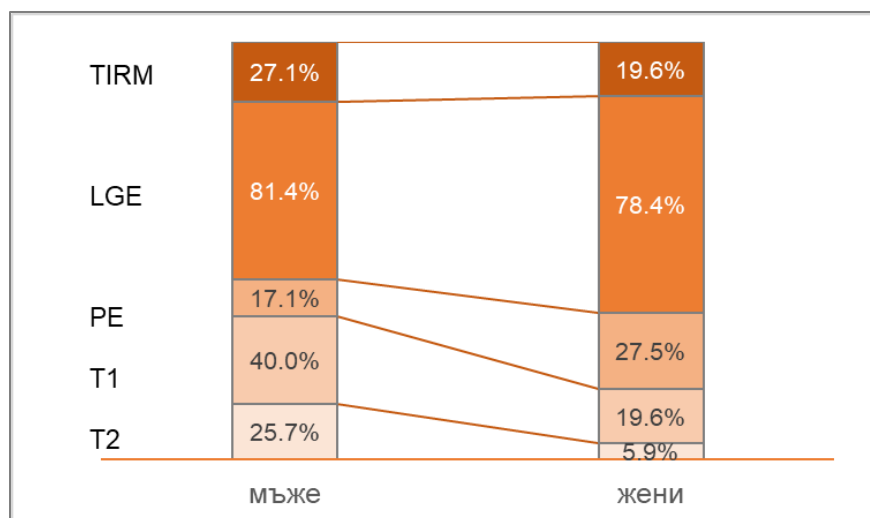
при наличие на перикарден излив (PE), статистическият анализ не доказва наличието на статистически значими разлики и връзка между останалите структурни и пола на пациентите (Таблица 20, Таблица 21, *Фигура 25*, *Фигура 25*, *Фигура 26*, *Фигура 27* и *Фигура 28*. Подобно пропорционално отношение по полов признак, в посока към мъжете, се наблюдава като честотата на функционални промени в миокарда и при нарушенията в кинетиката (WMA), най-вече при промените от дифузен тип, както и при LV EF и RV EF, но отново статистическият анализ не доказва наличието на достоверна разлика (Таблица 21).

Таблица 20. Различия по пол на честотата на структурните промени в миокарда – разлика между мъжете и жените (в %), стойност на теста на Пийърсън χ^2 и стойност на p

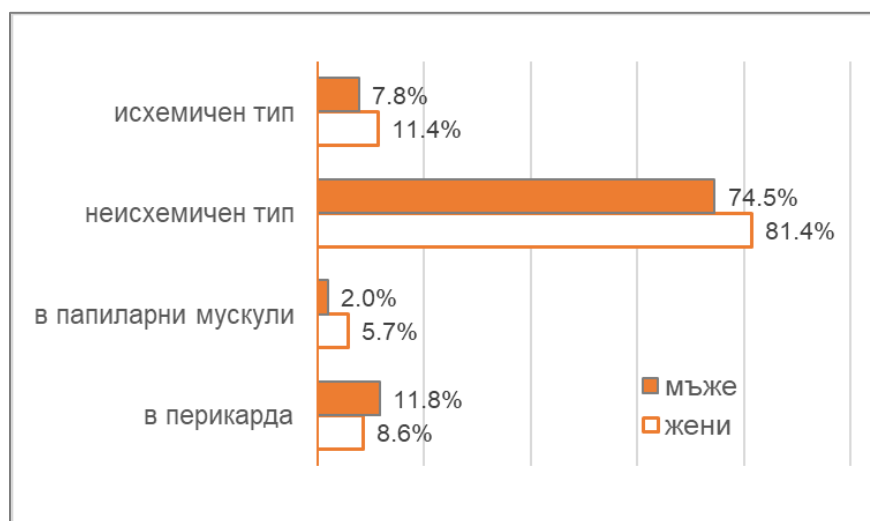
	разлика мъже- жени	стойност на теста χ^2	стойност на p
TIRM	7,5%	0,55	0,457
LGE	3,0%	0,03	0,859
исхемичен тип	3,6%	0,12	0,731
неисхемичен тип	6,9%	0,48	0,490
в папиларни мускули	3,8%	0,56*	0,574
в перикарда	-3,2%	0,07	0,785
PE	-10,3%	1,30	0,255
T1	20,4%	4,79	0,029
T2	19,8%	6,77	0,009

* сравнението е направено със z-тест

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%.



Фигура 25. Сравнение между мъжете и жените по честотата (в %) на структурните промени в миокарда

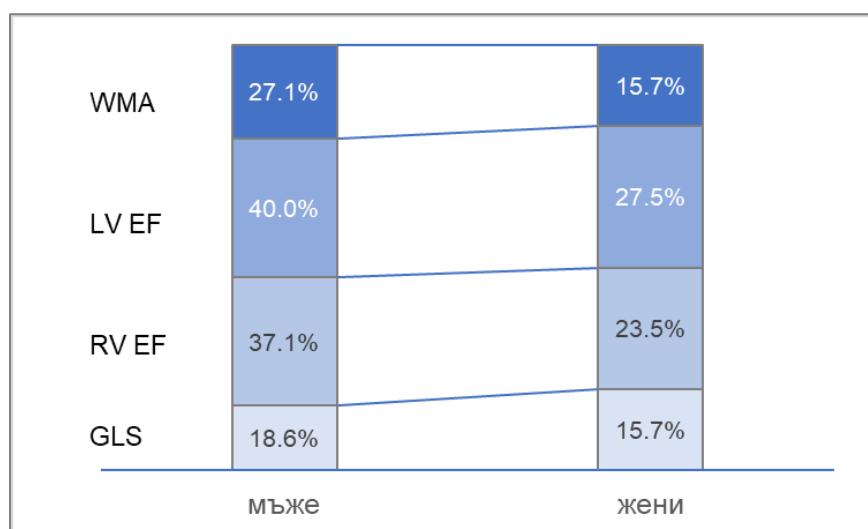


Фигура 26. Сравнение между мъжете и жените по честотата (в %) на видовете LGE промени в миокарда

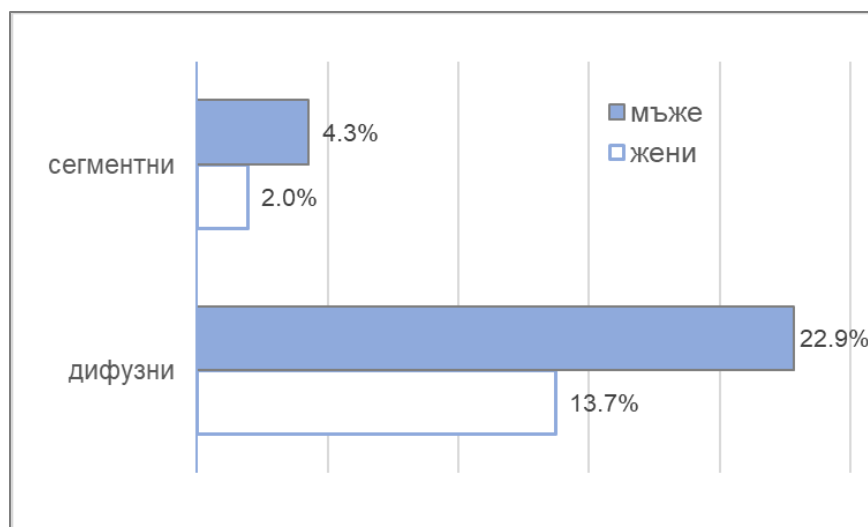
Таблица 21. Различия по пол на честотата на функционалните промени в миокарда – разлика между мъжете и жените (в %), стойност на теста на Пийърсън χ^2 и стойност на р

	разлика мъже-жени	стойност на теста χ^2	стойност на р
WMA	11,5%	1,62	0,203
сегментни дифузни	2,3%	0,19*	0,848
	9,1%	1,06	0,303
LV EF	12,5%	1,53	0,216
RV EF	13,6%	1,95	0,163
GLS	4,3%	0,11	0,745

* сравнението е направено със z-тест



Фигура 27. Сравнение между мъжете и жените по честотата (в %) на функционалните промени в миокарда



Фигура 28. Сравнение между мъжете и жените по честотата (в %) на нарушенията в контрактилитета

Възрастта беше сравнена между подгрупи пациенти със и без структурни промени в миокарда, както и между подгрупи с различни видове LGE промени. Използван е t-тест на Student, като са изчислени средните стойности и стандартните отклонения по пол и общо.

Статистическият анализ на резултатите не доказва статистически значими разлики и зависимости по възрастов критерий по отношение на повечето структурни и функционални промени в миокарда. Резултатите са представени в табличен и графичен вид (Таблица 22, Таблица 23, Таблица 24, Таблица 25, Фигура 29, Фигура 30,

Фигура 31, Фигура 32, Фигура 33, Фигура 34, Фигура 35,

Фигура 36, Фигура 37, Фигура 38 и Фигура 39). Статистически достоверна разлика по възрастов белег се доказва при общия брой мъже и жени при T1 и T2. При мъжете по отношение на T2 отново се доказва статистически достоверна разлика, но при T1 тестът не успя да докаже категорично различие (Таблица 22). При оценка на възрастовите различия между пациентите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда се установяват няколко тенденции. При повечето показатели (TIRM, LGE, PE, T1), се наблюдават по-високи средни възрасти в групата с изменения, но разликите не достигат статистическа значимост при отделен анализ по полов признак. В общата група (мъже и жени), при T1 и T2, разликата е статистически значима (T1: 51.8 ± 11.7 в сравнение с 45.3 ± 13.8 години; $t = 2.49$; $p = 0.014$) и (54.6 ± 14.6 спрямо 45.9 ± 12.7 години; $t = 2.76$; $p = 0.007$). При общата група пациенти, структурните промени в миокарда (T1 и T2) са свързани със значимо по-висока възраст, което предполага възрастов компонент в патогенезата на тези изменения.

Статистическият анализ доказва наличието на различия по възраст на мъжете и общо между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове LGE промени в папиларните мускули, както и общо мъже и жени за промени в перикарда (Таблица 23). Оценени са четири типа LGE промени:

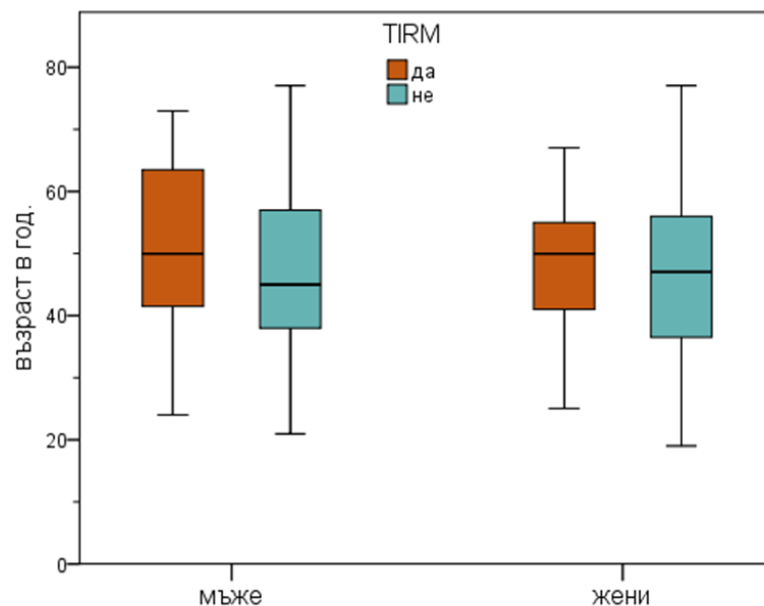
исхемични, неисхемични, в папиларните мускули и в перикарда (Таблица 23). При исхемичния тип, общата група показва значимо по-висока възраст в подгрупата с промени (55.3 ± 11.2 в сравнение с 46.6 ± 13.4 ; $t = 2.16$; $p = 0.033$). При мъжете и жените поотделно разликите не достигат статистическа значимост. При неисхемичния тип не се установяват значими разлики по възраст нито при мъжете, нито при жените, нито общо за двата пола ($p > 0.05$). При папиларните мускули се установи статистически значима разлика при (62.3 ± 9.9 спрямо 47.5 ± 13.3 години; $p = 0.033$). При жените има само един случай, което възпрепятства провеждането на статистически анализ. Обединената група по пол показва силна статистически значима разлика (62.6 ± 8.6 в сравнение с 46.8 ± 13.2 ; $t = 2.65$; $p = 0.009$). При перикардните промени при общата група отново се доказва значимо по-висока възраст при пациентите (55.5 ± 15.4 спрямо 46.6 ± 13.0 ; $p = 0.037$). При мъжете и жените поотделно разликите не са значими. Налице са значими възрастови разлики в някои подгрупи на пациенти със структурни миокардни промени и определени видове LGE. По-високата възраст се асоциира предимно с T1 и T2 структурни промени, исхемични и перикардни промени и LGE промени в папиларните мускули (особено изразено при мъже). Това предполага, че възрастта е важен рисков фактор, особено за специфични видове миокардни увреждания, и трябва да се отчита при интерпретация на находките.

Таблица 22. Различия по възраст при мъжете, жените и общо между подгрупите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда – средни $\pm$ стандартни отклонения, стойност на t-теста на Student и стойност на p

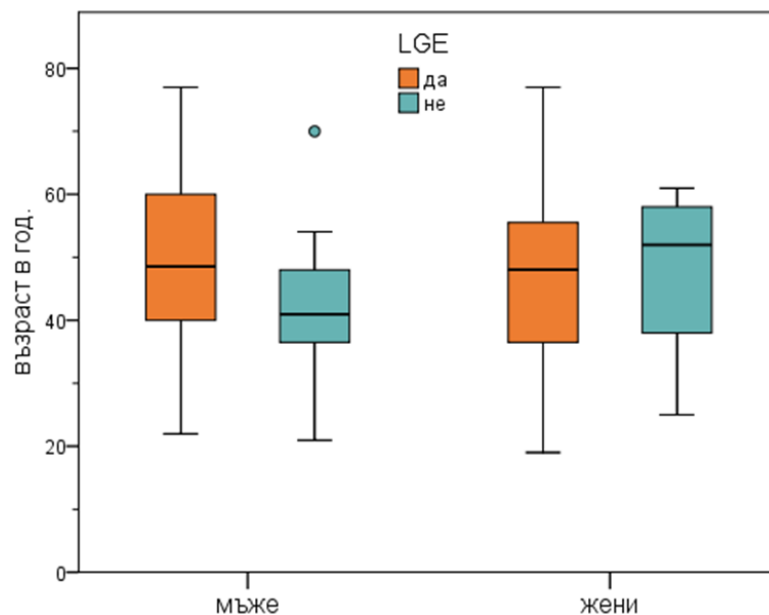
		да	не	Student t-тест	
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	t	p
TIRM	мъже	52,3 $\pm$ 13,8	46,8 $\pm$ 13,3	1,51	0,137
	жени	47,9 $\pm$ 12,9	45,9 $\pm$ 13,4	0,41	0,685
	общо	50,9 $\pm$ 13,4	46,4 $\pm$ 13,3	1,55	0,125
LGE	мъже	49,6 $\pm$ 13,6	42,3 $\pm$ 12,5	1,71	0,092
	жени	45,9 $\pm$ 13,5	47,6 $\pm$ 12,5	0,33	0,747
	общо	48,1 $\pm$ 13,6	44,6 $\pm$ 12,5	1,09	0,276
PE	мъже	53,1 $\pm$ 13,6	47,4 $\pm$ 13,5	1,28	0,205
	жени	50,8 $\pm$ 13,0	44,5 $\pm$ 13,1	1,49	0,144
	общо	51,9 $\pm$ 13,0	46,3 $\pm$ 13,3	1,83	0,070
T1	мъже	52,0 $\pm$ 12,3	45,8 $\pm$ 14,0	1,89	0,064
	жени	51,4 $\pm$ 10,3	44,9 $\pm$ 13,7	1,40	0,169
	общо	51,8 $\pm$ 11,7	45,3 $\pm$ 13,8	2,49	0,014
T2	мъже	55,1 $\pm$ 14,9	45,9 $\pm$ 12,3	2,55	0,013
	жени	51,7 $\pm$ 14,6	45,9 $\pm$ 13,2	0,73	0,470
	общо	54,6 $\pm$ 14,6	45,9 $\pm$ 12,7	2,76	0,007

Таблица 23. Различия по възраст на мъжете, жените и общо между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове LGE промени в миокарда – средни $\pm$ стандартни отклонения, стойност на t-теста на Student и стойност на p

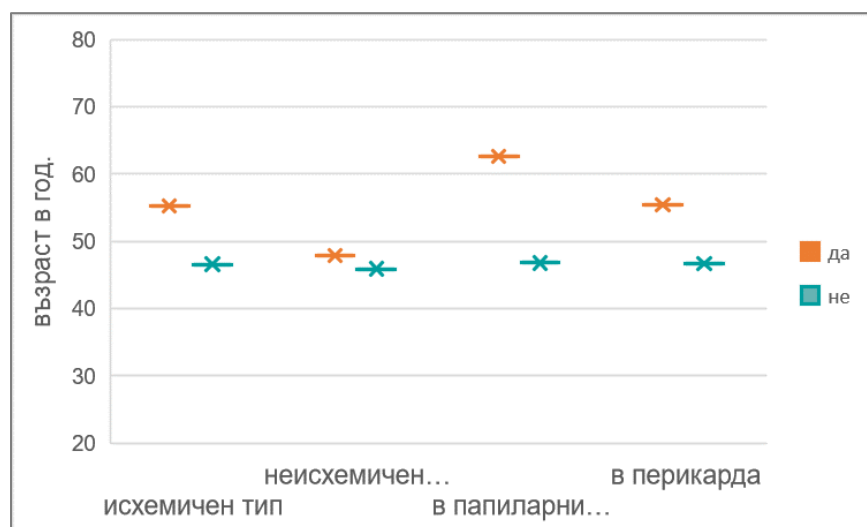
		да	не	Student t-тест	
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	t	p
ишемичен тип	мъже	56,4 $\pm$ 12,6	47,3 $\pm$ 13,4	1,82	0,074
	жени	53,0 $\pm$ 8,8	45,6 $\pm$ 13,5	1,07	0,292
	общо	55,3 $\pm$ 11,2	46,6 $\pm$ 13,4	2,16	0,033
неишемичен тип	мъже	49,6 $\pm$ 13,6	42,3 $\pm$ 12,5	1,71	0,092
	жени	45,2 $\pm$ 13,5	49,7 $\pm$ 12,4	0,99	0,326
	общо	47,9 $\pm$ 13,6	45,9 $\pm$ 12,7	0,64	0,526
в папиларни мускули	мъже	62,3 $\pm$ 9,9	47,5 $\pm$ 13,3	2,17	0,033
	жени	само един случай			
	общо	62,6 $\pm$ 8,6	46,8 $\pm$ 13,2	2,65	0,009
в перикарда	мъже	57,6 $\pm$ 21,7	47,6 $\pm$ 12,7	1,61	0,113
	жени	53,7 $\pm$ 9,6	45,2 $\pm$ 13,4	1,49	0,144
	общо	55,5 $\pm$ 15,4	46,6 $\pm$ 13,0	2,11	0,037



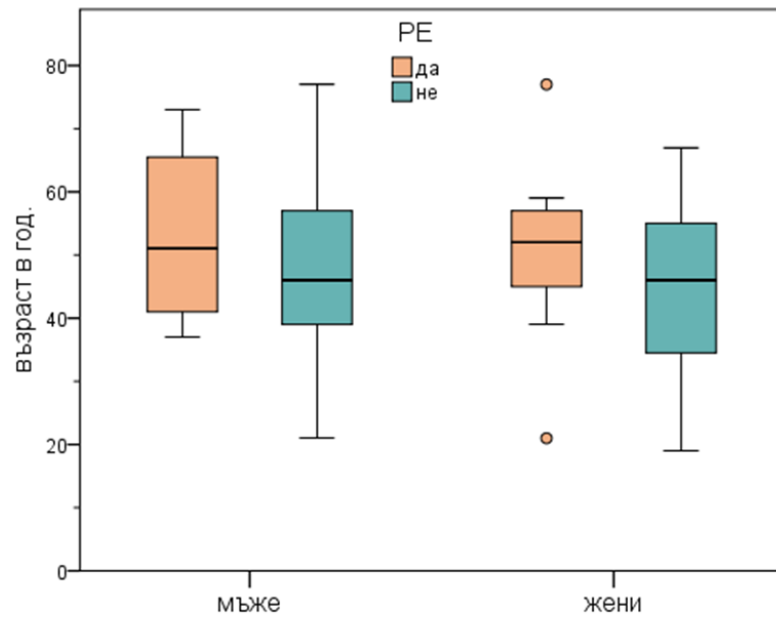
Фигура 29. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в TIRM при мъжете и жените



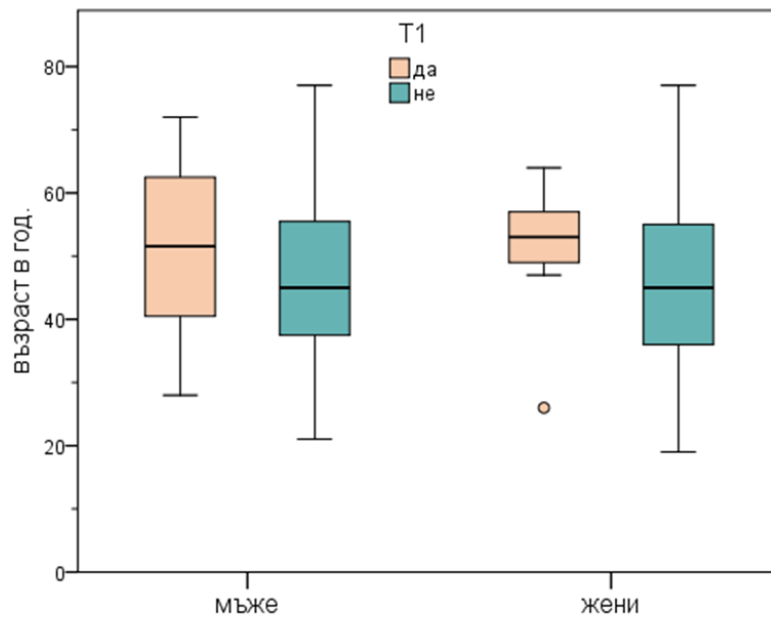
Фигура 30. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в LGE при мъжете и жените



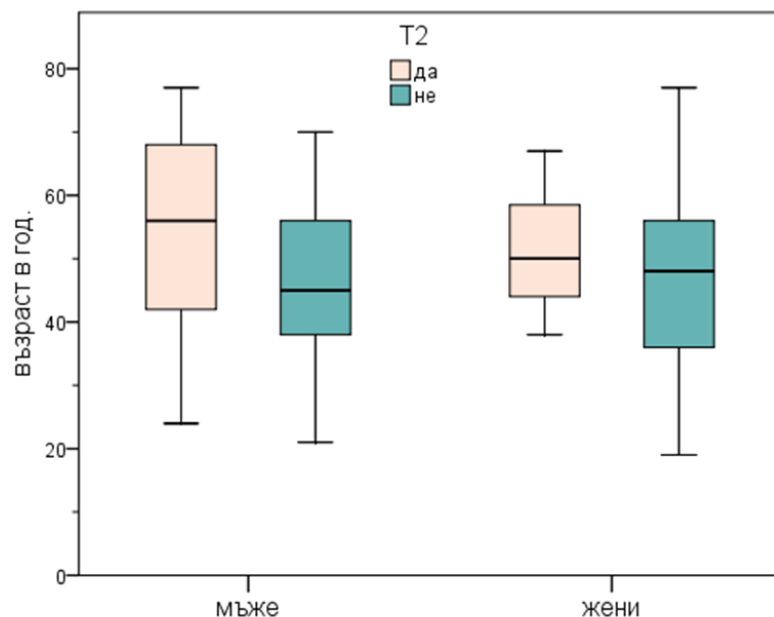
Фигура 31. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видовете промени в LGE общо за цялата група пациенти



Фигура 32. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на перикарден излив при мъжете и жените



Фигура 33. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в глобалното T1 време на релаксация при мъжете и жените



Фигура 34. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в глобалното T2 време на релаксация при мъжете и жените

Таблица 24. Различия по възраст на мъжете, жените и общо между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда – средни $\pm$ стандартни отклонения, стойност на t-теста на Student и стойност на p; при сравнение с теста на Mann-Whitney са дадени стойностите на медианите

		да	не	Student t-тест	
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	t	p
WMA	мъже	51,1 $\pm$ 15,8	47,3 $\pm$ 12,7	1,00	0,323
	жени	Me = 50,5	Me = 47	118*	0,245
	общо	51,2 $\pm$ 13,6	46,4 $\pm$ 13,2	1,64	0,104
LV EF	мъже	49,3 $\pm$ 14,3	47,7 $\pm$ 13,2	0,50	0,622
	жени	47,4 $\pm$ 11,8	45,8 $\pm$ 13,9	0,39	0,697
	общо	48,7 $\pm$ 13,4	46,8 $\pm$ 13,5	0,72	0,472
RV EF	мъже	Me = 45,5	Me = 50,5	463*	0,295
	жени	49,7 $\pm$ 14,0	45,1 $\pm$ 13,0	1,03	0,307
	общо	47,2 $\pm$ 11,5	47,6 $\pm$ 14,3	0,16	0,876
GLS	мъже	53,3 $\pm$ 15,2	47,2 $\pm$ 13,7	1,36	0,180
	жени	Me = 51,5	Me = 45,0	103*	0,181
	общо	52,8 $\pm$ 12,2	46,3 $\pm$ 13,8	1,94	0,055

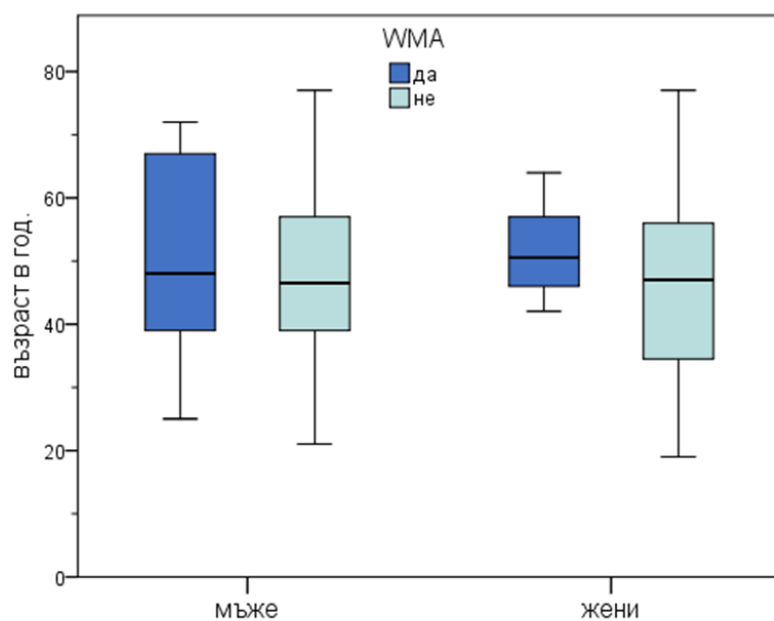
* Сравнението е направено с теста на Mann-Whitney

Функционалните и контрактилни промени в миокарда са сравнени между пациенти със и без съответните изменения, като се отчита възрастовият профил. Прилагат се както t-тест на Student, така и Mann–Whitney U тест при ненормално разпределение (Таблица 24, Таблица 25). Статистически значима разлика се доказва и при анализът по възраст общо (мъже и жени) между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда от отношение GLS (Таблица 24). При пациенти с установени нарушения в кинетиката (WMA) се наблюдава възрастова тенденция без статистическа значимост: общо: 51.2 ± 13.6 години (с WMA) спрямо 46.4 ± 13.2 (без WMA); $p = 0.104$; при мъже: 51.1 ± 15.8 срещу 47.3 ± 12.7 ($p = 0.323$) и при жени: медианна стойност 50.5 срещу 47.0 ($p = 0.245$, Mann–Whitney тест). При фракция на изтласкване на лявата камера (LV EF) не се установяват значими разлики между групите: общо: 48.7 ± 13.4 срещу 46.8 ± 13.5 ; $p = 0.472$, като по пол също липсват статистически значими разлики. При фракцията на изтласкване на дясната камера (RV EF), разликата не е значима нито при мъже (Mann–Whitney $p = 0.295$), нито при жени ($p = 0.307$). Резултатите относно GLS показваха, че при пациенти с наличие на редукция в GLS се наблюдава гранична възрастова разлика: общо: 52.8 ± 12.2 спрямо 46.3 ± 13.8 ; $t = 1.94$; $p = 0.055$. При жените (по Mann–Whitney) също се наблюдава по-висока стойност на медианата: 51.5 срещу 45.0 ($p = 0.181$), но не достига статистическа значимост. Анализът показва, че при функционалните промени тенденцията е към по-висока възраст при засегнатите пациенти, но само промените в GLS доближават статистическа значимост, което може да подсказва ранен маркер за възрастово обусловено функционално влошаване.

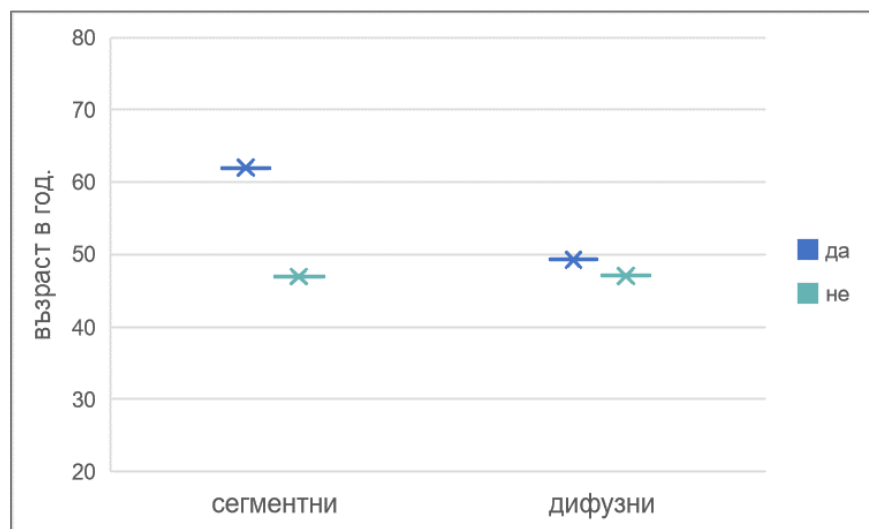
Статистическият анализ показва, че пациентите със сегментни нарушения в контрактилитета са значимо по-възрастни: общо: 62.0 ± 11.9 спрямо 46.9 ± 13.2 ; $t = 2.24$; $p = 0.027$, като при мъже: 67.7 ± 4.5 срещу 47.4 ± 13.2 ; $t = 2.64$; $p = 0.010$, а при жените има само един случай и той не е включен в статистическия анализ (Таблица 25). При дифузните промени липсва статистически значима възрастова разлика: общо: 49.3 ± 13.2 срещу 47.0 ± 13.5 ; $p = 0.485$, както и при мъже и жени също не се наблюдават значими разлики. Сегментните промени в кинетиката показват ясна връзка с напредването на възрастта, особено изразена при мъжете. За разлика от тях, дифузните нарушения не показват възрастова зависимост.

Таблица 25. Различия по възраст на мъжете, жените и общо между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в контрактилитета – средни $\pm$ стандартни отклонения, стойност на t-тест на Student и стойност на p

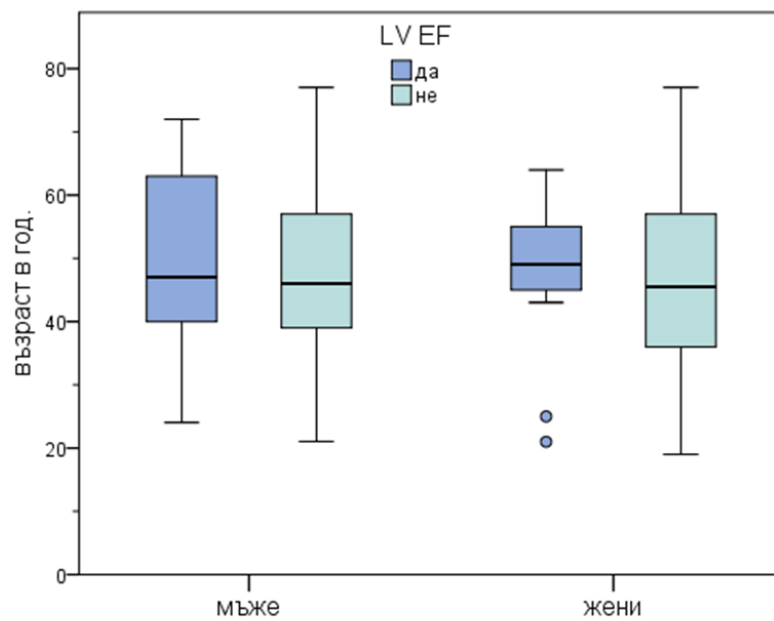
		да	не	Student t-тест	
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	t	p
сегментни	мъже	67,7 $\pm$ 4,5	47,4 $\pm$ 13,2	2,64	0,010
	жени	само един случай			
	общо	62,0 $\pm$ 11,9	46,9 $\pm$ 13,2	2,24	0,027
дифузни	мъже	47,7 $\pm$ 15,1	48,5 $\pm$ 13,2	0,19	0,850
	жени	52,6 $\pm$ 7,4	45,2 $\pm$ 13,8	1,38	0,174
	общо	49,3 $\pm$ 13,2	47 $\pm$ 13,5	0,70	0,485



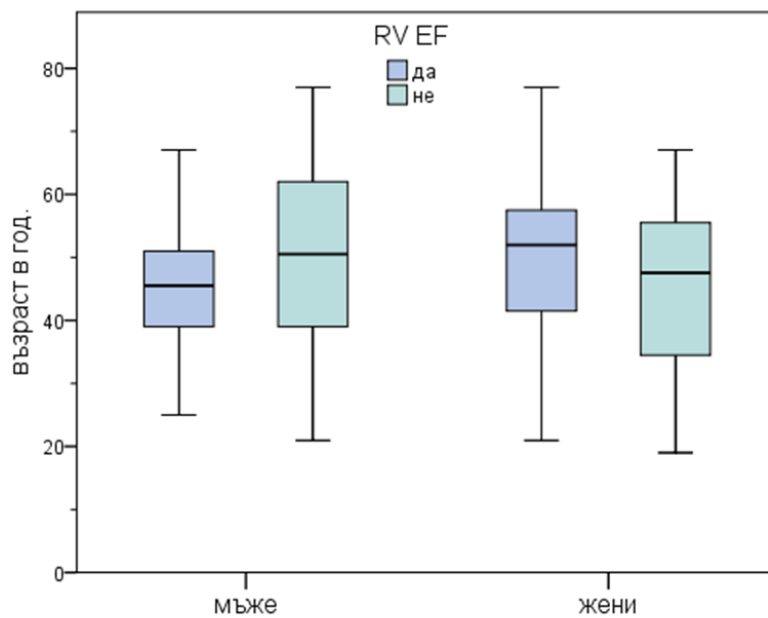
Фигура 35. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в контрактилитета общо при мъжете и жените



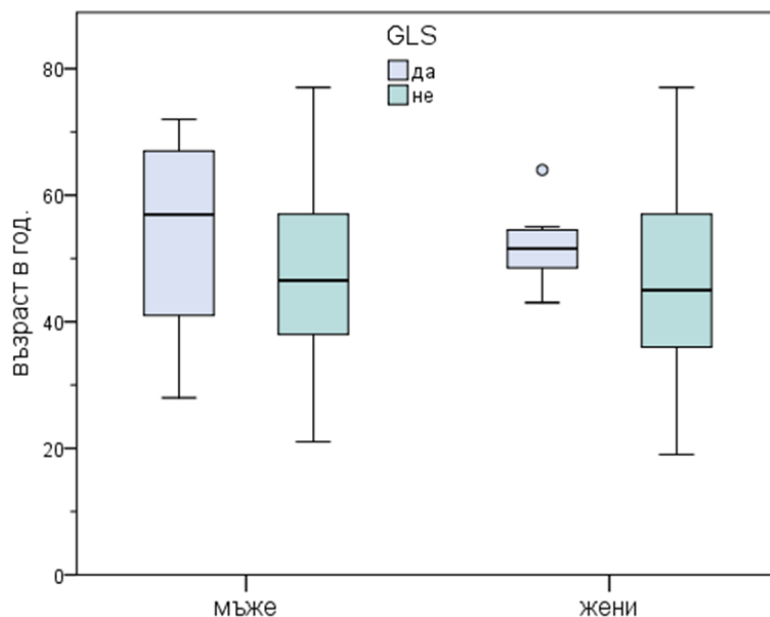
Фигура 36. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на видовете промени в контрактилитета общо за цялата група пациенти



Фигура 37. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени във фракцията на изтласкване на лявата камера при мъжете и жените



Фигура 38. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени във фракцията на изтласкване на дясната камера при мъжете и жените



Фигура 39. Сравнение по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на промени в глобалния лонгитудинален стрейн при мъжете и жените

В литературата данните за връзката на пола и възрастта със структурните и функционални промени в миокарда са оскъдни. Едно от ранните проучвания в Китай за Ковид-19 и сърдечно-съдовите усложнения, което изследва нивата на тропонин при хоспитализирани пациенти, докладва по-голяма възраст при пациентите със завишен тропонин, в сравнение с пациентите с нормален (средна възраст 71.40 в сравнение със средна възраст 53.53) и по-висока честота на мъжкия пол при пациентите със завишени нива на тропонин (65.4% vs 42.2%). Тези данни донякъде биха могли да се обяснят и с по-високата честота на придружаващи заболявания при по-възрастните пациенти и по-голямата честота на сърдечно-съдовите заболявания при мъжете.

Както вече беше споменато, голяма роля в развитието на Ковид-19-асоциирани сърдечно-съдови усложнения се приписва на имунни механизми като ефектът на стареенето върху имунната функция може би също има роля в тежестта на протичане на Ковид-19 инфекцията и съпътстващите усложнения. Любопитни данни са съобщени от американско проучване, включващо 118 последователни пациенти с потвърдена Ковид-19 инфекция, на които е проведена трансторакална ехокардиография. От тях 5 (4,2%) са имали образни находки на Такоцубо с функционални нарушения, включващи – циркумферентна хипокинезия или акинезия на апикални или средни сегменти, некореспондираща на съдова територия. Интересно е че всички пациенти са мъже, а както е известно това заболяване доминиращо засяга женския пол. Средната възраст е 66 години (интервал 57-68 години). В сравнение с пациентите с миокардно увреждане без Такоцубо и тези без миокардно увреждане, тези с Такоцубо са били с най-високи нива на сърдечен тропонин. Тези данни

потвърждават и нашите наблюдения за превалиране на структурните и функционални нарушения при по-възрастни пациенти и мъжете.

2.6 Връзка между установените структурни и функционални промени в миокарда и придружаващите заболявания.

В Таблица 26,

Таблица 27, Таблица 28, Таблица 29, Таблица 30, Таблица 31, Таблица 32, Таблица 33 и Таблица 34 са представени резултатите от изследваните честотни разпределения на основни придружаващи заболявания (артериална хипертония (АХ), захарен диабет (ЗД), хипотироидизъм, дислипидемия, ХОББ и тромбофилия) в подгрупи пациенти с и без наличие на образни изменения в миокарда.

Сред пациентите с наличие на зони на едем в миокарда на T2 TIRM образите, не се доказаха статистически значими разлики в честотата на придружаващи заболявания в сравнение с тези без промени. АХ (20.7%) и ЗД (6.9%) са най-честите придружаващи заболявания, докато други заболявания като дислипидемия, хипотироидизъм и ХОББ се срещат изключително рядко в групата (<5%) (Таблица 26).

Таблица 26. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в TIRM

TIRM		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	6	20,7	20	21,7
	не	23	79,3	72	78,3
Диабет	да	2	6,9	8	8,7
	не	27	93,1	84	91,3
ХОББ	да	0	0,0	1	1,1
	не	29	100	91	98,9
Хипотироидизъм	да	0	0,0	5	5,4
	не	29	100	87	94,6
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,1
	не	29	100	91	98,9
Дислипидемия	да	0	0,0	3	3,3
	не	29	100	89	96,7
ОБЩО	да	7	24,1	29	31,5
	не	22	75,9	63	68,5

При пациентите с късно гадолиниево усилване (LGE), АХ се наблюдава значително по-често в сравнение с групата без LGE (24.7% спрямо 8.3%) (

Таблица 27). Диабет се среща при 9.3% от пациентите с LGE спрямо 4.2% без такива промени. При исхемичния тип, АХ преобладава с честота 41.7%, спрямо 19.3% при липса на исхемични промени (*Таблица 28*). ЗД и дислипидемия са налице с една и съща честота, при 8.3% от пациентите. При групата от пациенти с исхемичен тип промени се наблюдава и най-висока честота на придружаващи заболявания общо – 50.0%. При неисхемичен тип, АХ преобладава с честота 24.2% срещу 11.5% при пациенти без неисхемичен тип промени (*Таблица 29*). Диабет е налице при 9.5% с неисхемичен тип LGE срещу 3.8% при пациенти без промени. Хипотиреоидизъм и дислипидемия се срещат съответно при 4.2% и 3.2%. В папиларни мускули (*Таблица 30*) се наблюдава равна честота от 20% за АХ, ЗД и дислипидемия при пациентите с LGE в папиларните мускули. В перикарда (*Таблица 31*) се наблюдава следното честотно разпределение: АХ – 41.7%, диабет – 16.7%, хипотиреоидизъм – 8.3%.

Таблица 27. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в LGE общо

LGE		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	24	24,7	2	8,3
	не	73	75,3	22	91,7
Диабет	да	9	9,3	1	4,2
	не	88	90,7	23	95,8
ХОББ	да	1	1,0	0	0,0
	не	96	99,0	24	100
Хипотиреоидизъм	да	4	4,1	1	4,2
	не	93	95,9	23	95,8
Тромбофилия	да	0	0,0	1	4,2
	не	97	100	23	95,8
Дислипидемия	да	3	3,1	0	0,0
	не	94	96,9	24	100
ОБЩО	да	31	32,0	5	20,8
	не	66	68,0	19	79,2

Таблица 28. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в LGE – исхемичен тип

исхемичен тип		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	5	41,7	21	19,3
	не	7	58,3	88	80,7
Диабет	да	1	8,3	9	8,3
	не	11	91,7	100	91,7
ХОББ	да	0	0,0	1	0,9
	не	12	100	108	99,1
Хипотириодизъм	да	0	0,0	5	4,6
	не	12	100	104	95,4
Тромбофилия	да	0	0,0	1	0,9
	не	12	100	108	99,1
Дислипидемия	да	1	8,3	2	1,8
	не	11	91,7	107	98,2
ОБЩО	да	6	50,0	30	27,5
	не	6	50,0	79	72,5

Таблица 29. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в LGE – неисхемичен тип

неисхемичен тип		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	23	24,2	3	11,5
	не	72	75,8	23	88,5
Диабет	да	9	9,5	1	3,8
	не	86	90,5	25	96,2
ХОББ	да	1	1,1	0	0,0
	не	94	98,9	26	100
Хипотириодизъм	да	4	4,2	1	3,8
	не	91	95,8	25	96,2
Тромбофилия	да	0	0,0	1	3,8
	не	95	100	25	96,2
Дислипидемия	да	3	3,2	0	0,0
	не	92	96,8	26	100
ОБЩО	да	30	31,6	6	23,1
	не	65	68,4	20	76,9

Таблица 30. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в LGE – в папиларни мускули

в папиларни мускули		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	1	20,0	25	21,6
	не	4	80,0	91	78,4
Диабет	да	1	20,0	9	7,8
	не	4	80,0	107	92,2
ХОББ	да	0	0,0	1	0,9
	не	5	100	115	99,1
Хипотириодизъм	да	0	0,0	5	4,3
	не	5	100	111	95,7
Тромбофилия	да	0	0,0	1	0,9
	не	5	100	115	99,1
Дислипидемия	да	1	20,0	2	1,7
	не	4	80,0	114	98,3
ОБЩО	да	2	40,0	34	29,3
	не	3	60,0	82	70,7

Таблица 31. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в LGE – в перикарда

в перикарда		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	5	41,7	21	19,3
	не	7	58,3	88	80,7
Диабет	да	2	16,7	8	7,3
	не	10	83,3	101	92,7
ХОББ	да	0	0,0	1	0,9
	не	12	100	108	99,1
Хипотириодизъм	да	1	8,3	4	3,7
	не	11	91,7	105	96,3
Тромбофилия	да	0	0,0	1	0,9
	не	12	100	108	99,1
Дислипидемия	да	0	0,0	3	2,8
	не	12	100	106	97,2
ОБЩО	да	5	41,7	31	28,4
	не	7	58,3	78	71,6

При пациентите с перикарден излив АХ се среща при 23.1% от пациентите с РЕ, спрямо 21.1% без РЕ. ЗД (15.4%) и хипотироидизъм (7.7%) също се срещат по-често в групата с РЕ, докато дислипидемията е по-рядка (3.8%) (Таблица 32).

Таблица 32. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на перикарден излив

РЕ		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	6	23,1	20	21,1
	не	20	76,9	75	78,9
Диабет	да	4	15,4	6	6,3
	не	22	84,6	89	93,7
ХОББ	да	0	0,0	1	1,1
	не	26	100	94	98,9
Хипотироидизъм	да	2	7,7	3	3,2
	не	24	92,3	92	96,8
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,1
	не	26	100	94	98,9
Дислипидемия	да	1	3,8	2	2,1
	не	25	96,2	93	97,9
ОБЩО	да	9	34,6	27	28,4
	не	17	65,4	68	71,6

В групата на пациентите с удължено глобално Т1 време за релаксация най-често срещаното придружаващо заболяване е АХ с честота 26,3%, следвано от ЗД - 5,3% и дислипидемия и хипотироидизъм – 2,6% (Таблица 33).

Таблица 33. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в глобалното T1 време на релаксация

T1		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	10	26,3	16	19,3
	не	28	73,7	67	80,7
Диабет	да	2	5,3	8	9,6
	не	36	94,7	75	90,4
ХОББ	да	0	0,0	1	1,2
	не	38	100	82	98,8
Хипотириодизъм	да	1	2,6	4	4,8
	не	37	97,4	79	95,2
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,2
	не	38	100	82	98,8
Дислипидемия	да	1	2,6	2	2,4
	не	37	97,4	81	97,6
ОБЩО	да	11	28,9	25	30,1
	не	27	71,1	58	69,9

В групата на пациентите с удължено глобално T2 време за релаксация с най-голяма честота се среща АХ с честота 33,3%. С по-малка честота се наблюдава ЗД - 9,5% и с най-малка и идентична честота са пациентите с дислипидемия и хипотириодизъм – 4,8%.

Таблица 34. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в глобалното T2 време на релаксация

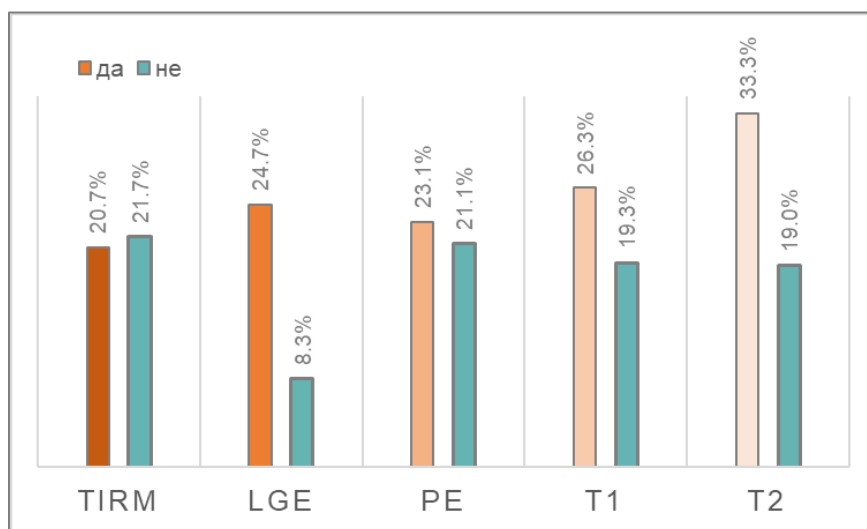
T2		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	7	33,3	19	19,0
	не	14	66,7	81	81,0
Диабет	да	2	9,5	8	8,0
	не	19	90,5	92	92,0
ХОББ	да	0	0,0	1	1,0
	не	21	100	99	99,0
Хипотириодизъм	да	1	4,8	4	4,0
	не	20	95,2	96	96,0
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,0
	не	21	100	99	99,0
Дислипидемия	да	1	4,8	2	2,0
	не	20	95,2	98	98,0
ОБЩО	да	9	42,9	27	27,0
	не	12	57,1	73	73,0

Обобщеният анализ на резултатите показва, че артериалната хипертония е най-често срещаното придружаващо заболяване при всички видове образни промени в миокарда. Захарният диабет е второто по честота придружаващо заболяване, особено при пациенти с LGE, перикарден излив и удължено T2 време. Промените от исхемичен тип LGE и T2 mapping се асоциират с най-висок процент придружаващи заболявания, което подсказва потенциална връзка между съдова патология и морфологични изменения на миокарда.

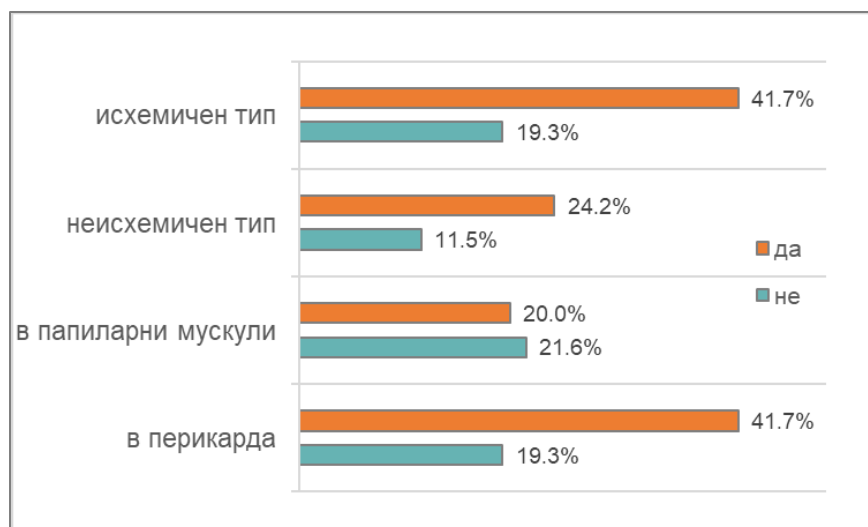
Пациентите с установени структурни промени в миокарда заболявания са с по-голяма честота на придружаващи заболявания, отколкото пациентите с нормална находка. Най-честите са АХ и ЗД (Фигура 40, Фигура 41, Фигура 42, Фигура 43, Фигура 44 и Фигура 45). Следващи по честота са дислипидемията и хипотироидизмът.

АХ

Артериалната хипертония е най-често срещаното придружаващо заболявания сред пациентите със структурни промени в миокарда. Среща се 3 пъти по-често при пациентите с наличие на късно гадолиниеве усилване – от исхемичен и неисхемичен тип, в сравнение с пациентите без и близо два пъти по-често при пациентите с удължено T2 време за релаксация, в сравнение с пациентите с нормални стойности на T2 времето. Наблюдава се с малко по-висока честота и сред пациентите с удължено T1 време за релаксация.



Фигура 40. Сравнение на честотата (в %) на пациентите с АХ между подгрупите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда

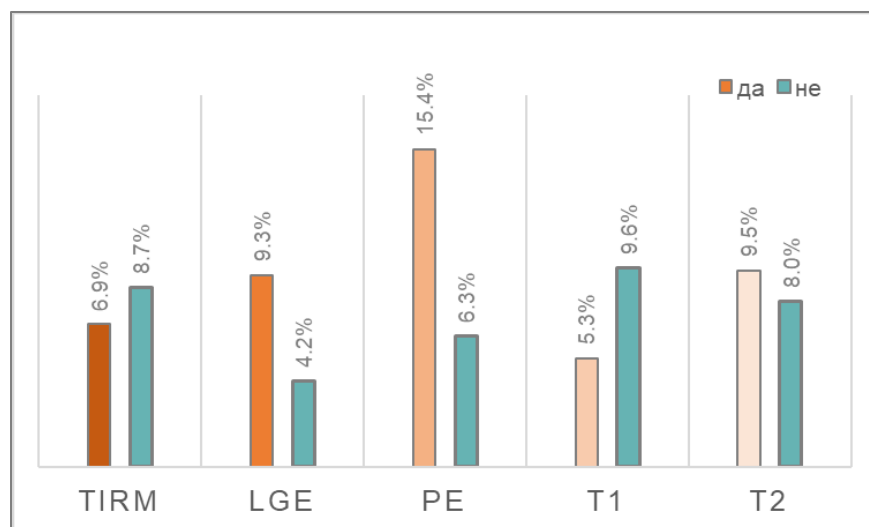


Фигура 41. Сравнение на честотата (в %) на пациентите с АХ между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видовете промени в LGE

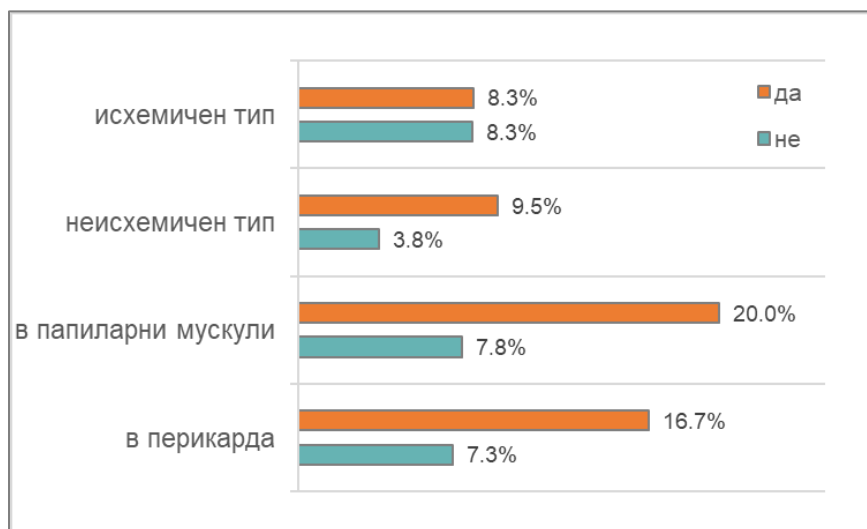
АХ засяга приблизително 30% от възрастните по света и представлява рисков фактор за редица състояния, които включват инсулт, сърдечно-съдови заболявания, хронични бъбречни заболявания и преждевременна смърт. Артериалната хипертония е едно от най-честите съпътстващи заболявания, свързани с Ковид-19, въпреки това не е ясно до каква степен хипертонията сама по себе си е утежняващ фактор или дали е по-скоро придружаващо заболяване, свързано с напреднала възраст. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) има важна роля в регулирането на кръвното налягане чрез две оси, едната от които включва ензима ACE-2. Както е известно SARS-CoV2 взаимодейства с ACE2 рецепторите и води до дестабилизация на RAAS системата. Мета-анализ показва, че при пациенти с АХ, вероятността от смъртност се увеличава около 3,5 пъти, а вероятността от тежки симптоми около 2 пъти. Ретроспективно cross-sectional проучване на хоспитализирани пациенти с включени над 2000 участника също потвърждава по-високата честота на миокардна увреда при пациенти с артериална хипертония.

Диабет

Диабетът е второто по честота придружаващо заболявания сред пациентите със структурни промени в миокарда и също се среща близо 2 пъти по-често при пациентите с наличие на LGE, в сравнение с пациентите без.



Фигура 42. Сравнение на честотата (в %) на пациентите с диабет между подгрупите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда



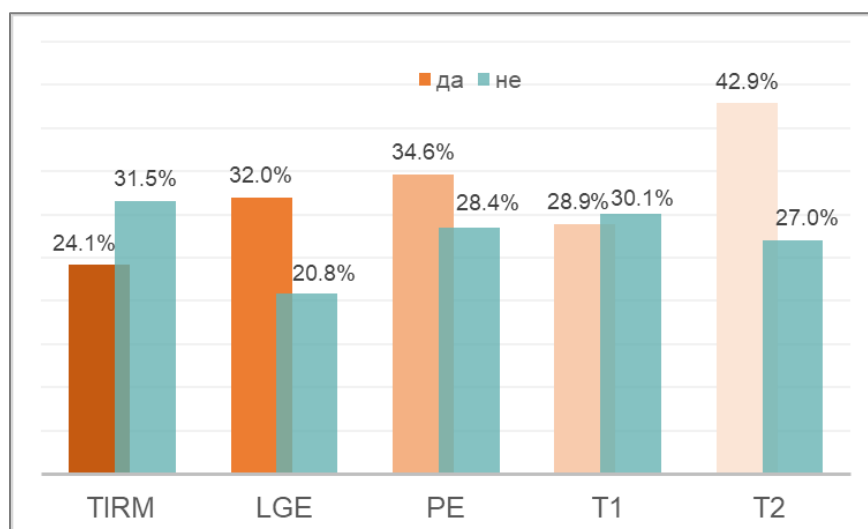
Фигура 43. Сравнение на честотата (в %) на пациентите с диабет между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове промени в LGE

Други проучвания също потвърждават, че диабетът е сред най-честите съпътстващи придружаващи заболявания при пациенти с Ковид-19 и е свързан с по-тежки усложнения, които включват остра дихателна недостатъчност, пневмония, мултиорганна недостатъчност или смърт. Проучване, проведено върху 5700 пациенти с Ковид-19 от 12 болници в САЩ, установява, че диабетът е третото най-често срещано съпътстващо заболяване (~34% от пациентите), в сравнение с хипертонията (56%) и затлъстяването (42%).

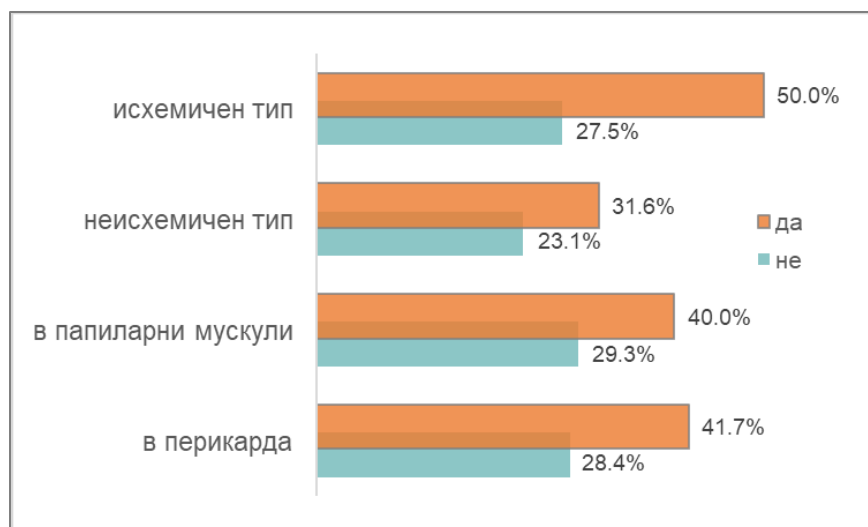
Публикации в литературата потвърждават също и връзката на диабета със сърдечно-съдовите усложнения. Проучване на Abe и съавт. показва, че пациентите с диабет, и Ковид-19 имат повишена честота на остър миокардит, остра сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт и новопоявило се предсърдно мъждене. Те заключват, че диабетът е свързан с по-лоши сърдечно-съдови резултати.

Общо

Най-висока честота на участници с придружаващи заболявания се откри в групата на пациентите с LGE (31,5 % срещу 20,8%) и пациентите с удължено T2 време за релаксация (42,9% срещу 27%) (Фигура 44 и Фигура 45). Именно това са и най-важните структурни промени в миокарда, включени в критериите за Миокардит на Lake Louise, което показва по-високият риск на пациенти с придружаващи заболявания за развитие на Ковид-асоцииран миокардит.



Фигура 44. Сравнение на честотата (в %) на пациентите с придружаващи заболявания между подгрупите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда



Фигура 45. Сравнение на честотата (в %) на пациентите с придружаващи заболявания между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове промени в LGE

В Таблица 35, Таблица 36, Таблица 37, Таблица 38, Таблица 39 и Таблица 40 са представени честотните разпределения (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие или отсъствие на съответни функционални промени – сегментни нарушения в кинетиката, понижена фракция на изтласкване и редуциран GLS. Сред пациентите с наличие на сегментни промени в кинетиката с най-голяма честота се среща АХ (33,3%), последвано от диабет (11,1%). С идентична честота се наблюдават хипотирозидизъм, дислипидемия и ХОББ – 3,7%.

Таблица 35. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в контрактилитета - общо

WMA		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	9	33,3	17	18,1
	не	18	66,7	77	81,9
Диабет	да	3	11,1	7	7,4
	не	24	88,9	87	92,6
ХОББ	да	1	3,7	0	0,0
	не	26	96,3	94	100
Хипотирозидизъм	да	1	3,7	4	4,3
	не	26	96,3	90	95,7
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,1
	не	27	100	93	98,9
Дислипидемия	да	1	3,7	2	2,1
	не	26	96,3	92	97,9
ОБЩО	да	11	40,7	25	26,6
	не	16	59,3	69	73,4

Таблица 36. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на сегментни промени в контрактилитета.

сегментни		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	3	75,0	23	19,7
	не	1	25,0	94	80,3
Диабет	да	1	25,0	9	7,7
	не	3	75,0	108	92,3
ХОББ	да	0	0,0	1	0,9
	не	4	100	116	99,1
Хипотириодизъм	да	0	0,0	5	4,3
	не	4	100	112	95,7
Тромбофилия	да	0	0,0	1	0,9
	не	4	100	116	99,1
Дислипидемия	да	1	25,0	2	1,7
	не	3	75,0	115	98,3
ОБЩО	да	4	100	32	27,4
	не	0	0,0	85	72,6

Таблица 37. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на дифузни промени в контрактилитета.

дифузни		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	6	26,1	20	20,4
	не	17	73,9	78	79,6
Диабет	да	2	8,7	8	8,2
	не	21	91,3	90	91,8
ХОББ	да	1	4,3	0	0,0
	не	22	95,7	98	100
Хипотириодизъм	да	1	4,3	4	4,1
	не	22	95,7	94	95,9
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,0
	не	23	100	97	99,0
Дислипидемия	да	0	0,0	3	3,1
	не	23	100	95	96,9
ОБЩО	да	7	30,4	29	29,6
	не	16	69,6	69	70,4

Сред пациентите с понижена фракция на изтласкване на лява камера с най-голяма честота се среща АХ (28,6%), последвано от диабет (9,5%). С идентична честота се наблюдават хипотиреоидизъм, дислипидемия и ХОББ – 2,4%.

Таблица 38. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на редукция във фракцията на изтласкване на лявата камера

LV EF		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	12	28,6	14	17,7
	не	30	71,4	65	82,3
Диабет	да	4	9,5	6	7,6
	не	38	90,5	73	92,4
ХОББ	да	1	2,4	0	0,0
	не	41	97,6	79	100
Хипотиреоидизъм	да	1	2,4	4	5,1
	не	41	97,6	75	94,9
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,3
	не	42	100	78	98,7
Дислипидемия	да	1	2,4	2	2,5
	не	41	97,6	77	97,5
ОБЩО	да	16	38,1	20	25,3
	не	26	61,9	59	74,7

При пациентите с понижена фракция на изтласкване на дясна камера също преобладава като придружаващо заболяване АХ (15,8%), последвана от тромбофилия и дислипидемия – 2,6%.

Таблица 39. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени във фракцията на изтласкване на дясната камера

RV EF		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	6	15,8	20	24,1
	не	32	84,2	63	75,9
Диабет	да	0	0,0	10	12,0
	не	38	100	73	88,0
ХОББ	да	0	0,0	1	1,2
	не	38	100	82	98,8
Хипотириодизъм	да	1	2,6	4	4,8
	не	37	97,4	79	95,2
Тромбофилия	да	1	2,6	0	0,0
	не	37	97,4	83	100
Дислипидемия	да	1	2,6	2	2,4
	не	37	97,4	81	97,6
ОБЩО	да	7	18,4	29	34,9
	не	31	81,6	54	65,1

При пациентите с понижен GLS, идентично на останалите функционални промени, също преобладава АХ (23,8%), последвана от диабет (14,3%), ХОББ и дислипидемия (4,8%).

Таблица 40. Честотно разпределение (в брой и %) на придружаващите заболявания в подгрупите с наличие и отсъствие на промени в глобалния лонгитудинален стрейн

GLS		да		не	
		брой	%	брой	%
АХ	да	5	23,8	20	22,5
	не	16	76,2	69	77,5
Диабет	да	3	14,3	6	6,7
	не	18	85,7	83	93,3
ХОББ	да	1	4,8	0	0,0
	не	20	95,2	89	100
Хипотириодизъм	да	0	0,0	4	4,5
	не	21	100	85	95,5
Тромбофилия	да	0	0,0	1	1,1
	не	21	100	88	98,9
Дислипидемия	да	1	4,8	2	2,2
	не	20	95,2	87	97,8
ОБЩО	да	8	38,1	25	28,1
	не	13	61,9	64	71,9

Анализът на функционалните нарушения в контрактилитета на миокарда разкрива честотни различия в придружаващите заболявания между различните подгрупи пациенти. Общо при дисфункция в контрактилитета (Таблица 35), 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 (Таблица 36) 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 (Таблица 37) честотата на придружаващите заболявания е сходна с тази при пациентите без такива изменения. АХ се съобщава при 26,1% от пациентите с дифузни промени, срещу 20,4% при незасегнатите пациенти от този тип промени, а диабетът се среща с почти еднаква честота — съответно 8,7% и 8,2%. Това предполага по-слаба връзка между дифузните изменения и наличието на придружаваща патология.

При анализа на намалената фракция на изтласкване на лява камера (LV EF) (Таблица 38), отново се откроява АХ като водещо придружаващо заболяване — при 28,6% от пациентите с нарушена LV EF спрямо 17,7% при останалите. Диабетът също се среща с малко по-висока честота (9,5% срещу 7,6%). Общата честота на придружаващите заболявания в тази група е 38,1%, значително по-висока от 25,3% при пациенти с нормална LV EF.

Интересна тенденция се наблюдава при пациентите с намалена фракция на изтласкване на дясната камера (RV EF) (Таблица 39), при които АХ остава водеща (15,8%), но честотата ѝ е по-ниска спрямо тази в контролната група (24,1%). Диабетът напълно отсъства в тази група, докато в контролната се среща при 12%. В същото време, тромбофилията и дислипидемията се срещат при 2,6% от засегнатите, което предполага ограничена, но възможна връзка.

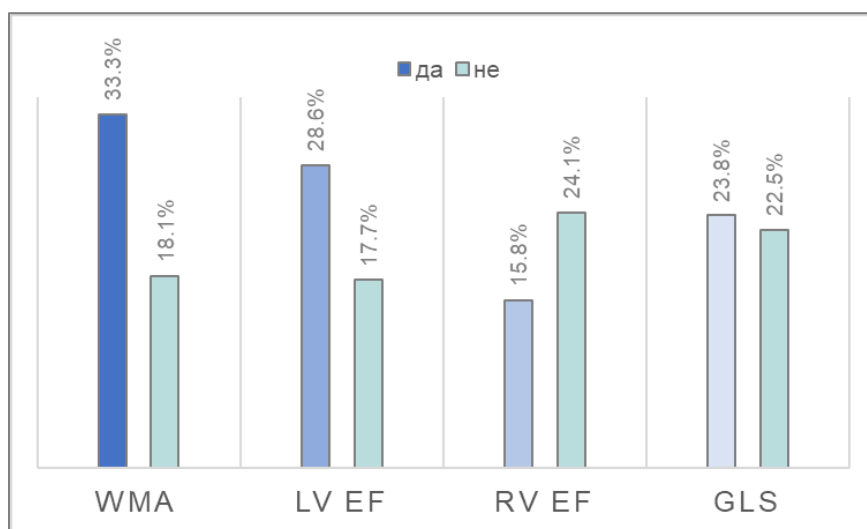
При пациентите с намален GLS (Таблица 40), отново се откроява АХ с честота 23,8%, сходна на тази при пациентите без такива промени (22,5%). Диабетът (14,3% срещу 6,7%) и ХОББ (4,8% срещу 0%) са по-често представени при пациентите с намален GLS. Общата честота на придружаващи заболявания в тази подгрупа е 38,1%, което е над тази при пациентите, при които отсъстват промени в глобалния GLS (28.1%).

Данните от направения анализ подчертават, че АХ е най-често срещаното придружаващо заболяване при пациенти с различни функционални нарушения в миокарда. Особено силно изразена

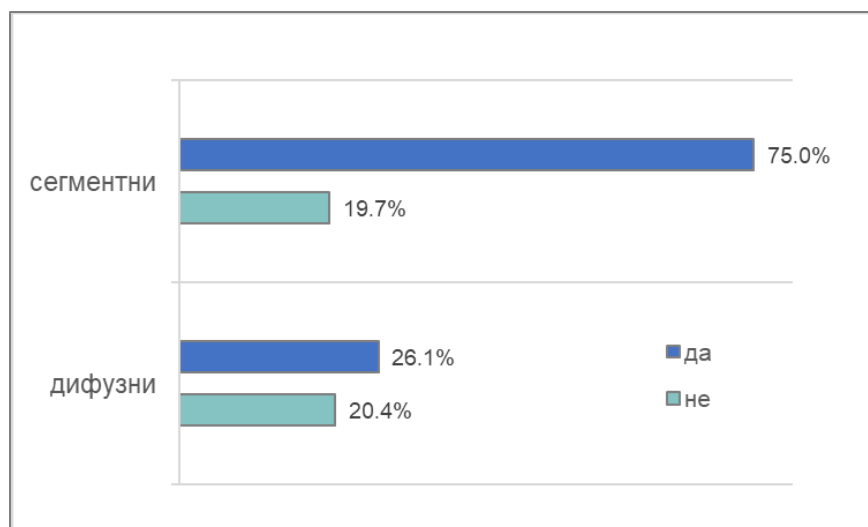
е връзката между придружаващи заболявания и сегментни нарушения на контрактилитета, както и при намалена фракция на изтласкване на лява камера. Тези резултати предполагат потенциална клинична значимост на проследяването на артериалното налягане и метаболитните фактори (като диабет и липиден профил) при пациенти със съмнение за миокардна дисфункция.

АХ

Артериалната хипертония е най-често срещаното придружаващо заболявания при пациентите с функционални промени в миокарда. Среща се почти 2 пъти по-често при пациентите с наличие на нарушения в кинетиката, отколкото тези без и превалира при пациентите със сегментни нарушения. Около 1,5 пъти по-често се среща при пациентите с понижена фракция на изтласкване на лява камера, в сравнение с пациентите със запазена фракция на изтласкване.



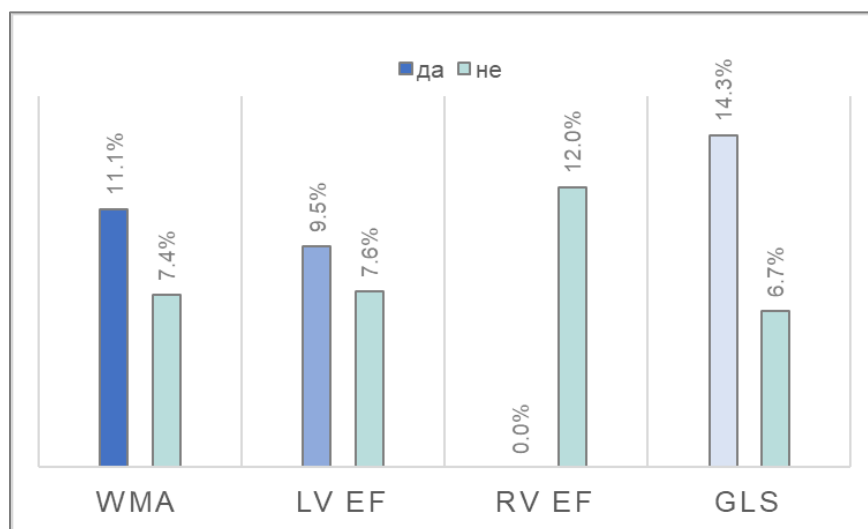
Фигура 46. Сравнение на честотата на поява (в %) на пациентите с АХ между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда



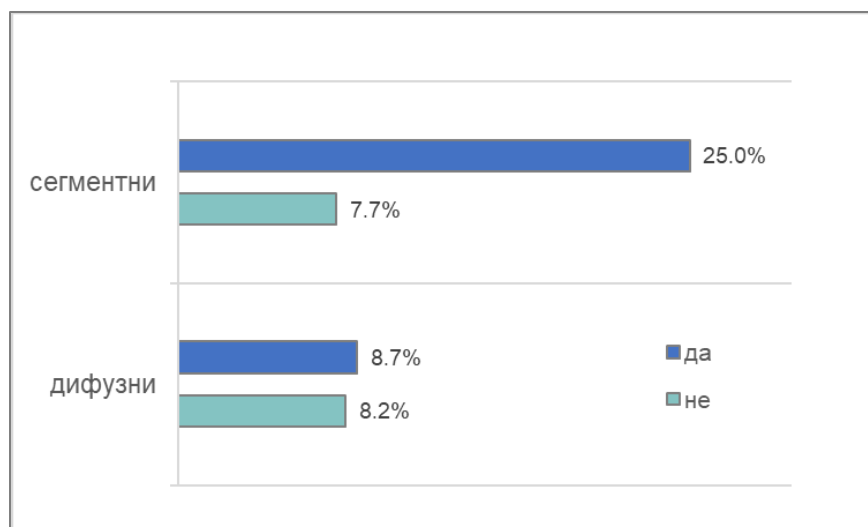
Фигура 47. Сравнение на честотата на поява (в %) на пациентите с АХ между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове промени в контрактилитета

Диабет

По отношение на диабета се открива превалиране около два пъти при пациентите с редуциран GLS, в сравнение с пациентите без. В по-малка степен превалира и при пациентите с понижена фракция на изтласкване на лява камера и нарушения в кинетиката.



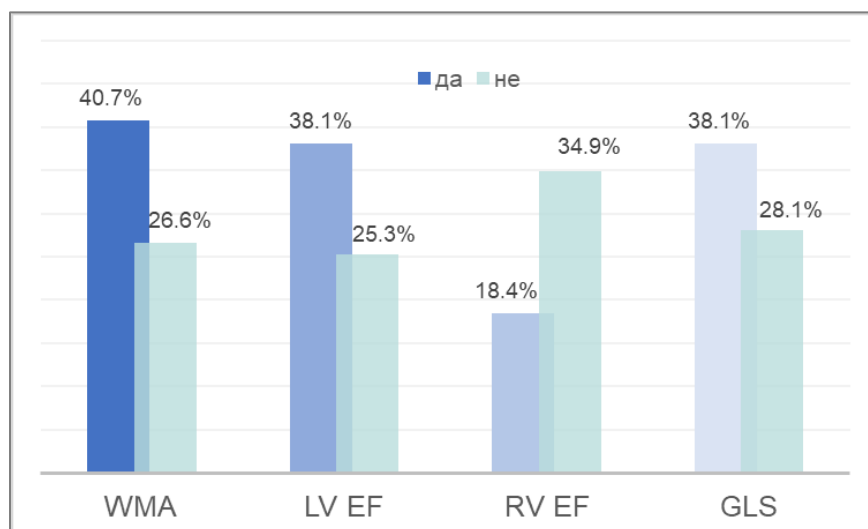
Фигура 48. Сравнение на честотата на поява (в %) на пациентите с диабет между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда



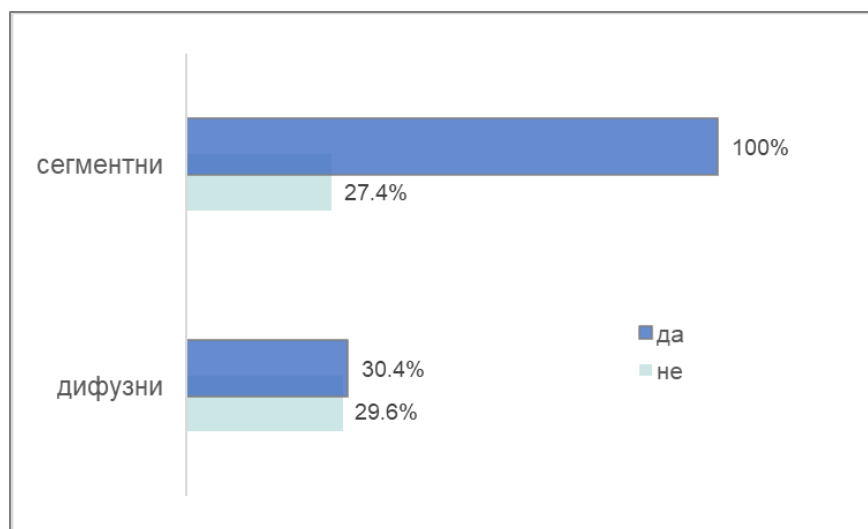
Фигура 49. Сравнение на честотата на поява (в %) на пациентите с диабет между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове промени в контрактилитета

ОБЩО

Общо 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%).



Фигура 50. Сравнение на честотата на поява (в %) на пациентите с придружаващи заболявания между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда



Фигура 51. Сравнение на честотата на поява (в %) на пациентите с придружаващи заболявания между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове промени в контрактилитета

Резултатите от настоящото проучване 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. Артериалната хипертония е най-често срещаното придружаващо заболяване при почти всички форми на миокардни увреждания — включително късно гадолиниево усилване (LGE), структурни промени (T1 и T2), нарушения в контрактилитета и понижение във фракцията на изтласкване. Забелязва се ясно изразена връзка между AX и исхемичен тип LGE, както и с наличието на сегментни нарушения в контрактилитета. Диабетът също е с повишена честота при пациентите с дифузни и глобални функционални увреждания, особено при редукция в GLS и намалена фракция на изтласкване на лява камера.

Допълнително впечатление прави, че някои рядко срещани в групата придружаващи заболявания, като дислипидемия и хипотироидизъм, макар с по-ниска обща честота, показват тенденция за натрупване в специфични подгрупи с определен тип миокардно засягане — например в папиларните мускули и при удължено T1/T2 време. Наличието на дори леки функционални нарушения често съвпада с повече от едно придружаващо заболяване, което предполага натрупващ се ефект върху сърдечната структура и функция.

Резултатите потвърждават необходимостта от мултидисциплинарен подход и рутинен скрининг за придружаващи заболявания при пациенти с образни находки за миокардно засягане. Интегрирането на данни от образното изследване с клиничния профил и рискови фактори може да подпомогне по-точната оценка на риска и индивидуализиране на терапевтичния подход.

2.6 Корелации между количествени параметри – брой на засегнати сегменти, глобални T1 и T2 времена за релаксация, фракции на изтласкване на лява и дясна камера, глобален лонгитудинален стрейн на лява камера.

В Таблица 41 е представена дескриптивна статистика на броя на засегнатите сегменти от LGE и глобалните T1 и T2 времена за релаксация при мъжете и жените и общо при двата пола. Няма значима разлика на средния брой засегнати сегменти между мъжете (3,5) и жените (3,2).

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. Данните от Таблица 41 показват, че при мъжете средният брой засегнати сегменти с късно гадолиниевото усилване (LGE) е 3,5 (Me = 4), докато при жените е 3,2 (Me = 3). Средната стойност на глобалното T1 време за релаксация (T1-GL) е сходна при двата пола – 1037,5 ms при мъжете и 1042,8 ms при жените, както и глобалното T2 време (T2-GL) – съответно 47,0 ms и 47,5 ms. Коефициентът на вариация (CV) обаче е по-висок при жените, което отразява по-широк спектър на индивидуална хетерогенност.

Таблица 41. Дескриптивна статистика на броя засегнати сегменти (LGE брой) и глобалното T1 (T1-GL) и T2 (T2-GL) време на релаксация при мъжете, жените и общо

показатели	мъже (n = 70)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LGE брой	0	12	3,5	0,28	2,31	66,2	4
T1-GL (ms)	948,3	1156,4	1037,5	4,88	40,8	3,9	1036,0
T2-GL (ms)	40,2	55,2	47,0	0,40	3,3	7,0	46,3
показатели	жени (n = 51)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LGE брой	0	17	3,22	0,39	2,81	87,3	3
T1-GL (ms)	964,3	1237,7	1042,8	6,73	48,1	4,6	1037,1
T2-GL (ms)	40,1	61,7	47,5	0,58	4,1	8,7	47,1
показатели	общо (n = 121)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LGE брой	0	17	3,37	0,23	2,52	74,9	4
T1-GL (ms)	948,3	1237,7	1039,8	3,99	43,9	4,2	1037,1
T2-GL (ms)	40,1	61,7	47,2	0,33	3,7	7,8	46,7

В Таблица 42 е представена дескриптивна статистика на фракцията на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера и глобалния левокамерен лонгитудинален стрейн* (GLS) при мъжете, жените и общо. По отношение на функционалните показатели (Таблица 42) 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 ($p = 0.026$, Таблица 43, Фигура 5

Фигура 52), което говори за полово-свързани физиологични различия в нарушенията на систолната функция.

Таблица 42. Дескриптивна статистика на фракцията на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера и глобалния лонгитудинален стрейн* (GLS) при мъжете, жените и общо

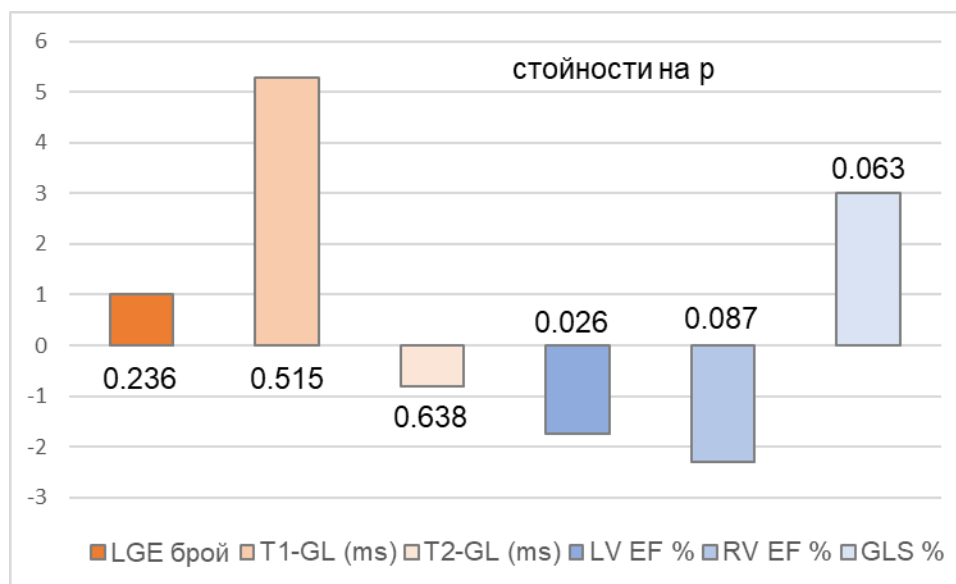
показатели	мъже (n = 70)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LV EF %	16,2	69,3	54,2	1,20	10,1	18,6	56,6
RV EF %	26,8	73,9	48,7	1,00	8,4	17,2	48,5
GLS %	-30,0	-1,5	-20,7	0,77	6,1	-29,4	-20,8
показатели	жени (n = 51)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LV EF %	21,2	75,0	57,4	1,45	10,3	18,0	58,3
RV EF %	21,0	77,8	51,0	1,23	8,8	17,2	50,2
GLS %	-29,0	-4,4	-22,6	0,77	5,3	-23,6	-23,8
показатели	общо (n = 121)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LV EF %	16,2	75,0	55,6	0,93	10,3	18,5	57,5
RV EF %	21,0	77,8	49,7	0,78	8,6	17,3	49,0
GLS %	-30,0	-1,5	-21,5	0,55	5,8	-27,0	-22,7

* За GLS % - n = 62 (мъже), n = 48 (жени), n = 110 (общо)

Таблица 43. Разлика между мъжете и жените по количествените показатели на структурните и функционални промени в миокарда

показатели	разлика между медианите	Mann-Whitney U-тест	p
LGE брой	1	1563	0,236
T1-GL (ms)	5,3	0,65*	0,515
T2-GL (ms)	-0,8	1695	0,638
LV EF %	-1,8	1360	0,026
RV EF %	-2,3	1459	0,087
GLS %	3	1179	0,063

* Сравнението е направено със Student t-тест



Фигура 52. Сравнение между мъжете и жените по количествените показатели на структурните и функционални промени в миокарда – стойности на p

Статистически се доказва зависимост между GLS и фракцията на изтласкване на лява камера, между GLS и броя на засегнатите сегменти, между GLS и глобалното T1 време за релаксация, както и между фракцията на изтласкване на лява и дясна камери и глобалните T1 и T2 времена за релаксация и фракциите на изтласкване и броя на засегнатите сегменти (Таблица 44, Таблица 45, Фигура 53, Фигура 54, Фигура 55, Фигура 56, Фигура 57).

Таблица 44. Корелация (коефициент на Pearson стойности на p) между количествените показатели на структурните и функционални нарушения на миокарда

	LGE брой	T1-GL	T2-GL	LV EF	RV EF	GLS
	стойности на p					
LGE брой	-	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
T1-GL	0,635	-	<0,001	<0,001	0,014	<0,001
T2-GL	0,341	0,320	-	0,012	0,018	0,082
LV EF	-0,651	-0,414	-0,228	-	<0,001	<0,001
RV EF	-0,301	-0,223	-0,214	0,347	-	0,082
GLS	0,488	0,365	0,166	-0,745	-0,167	-
	стойности на коефициентите на корелация					

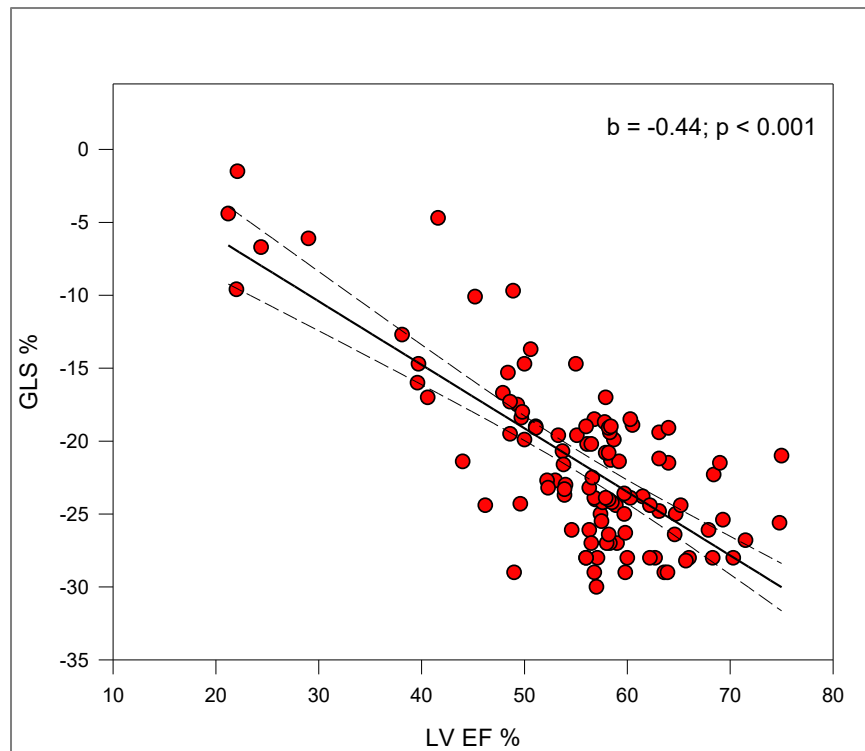
Таблица 45. Резултати от линейния регресионен анализ – коефициент на детерминация (r^2), коефициенти на уравнението на регресия, стойност на F и стойност на p

	r^2	коэф. на регресия		стойност на F	стойност на p
		a	b		
GLS от LV EF	0,555	2,66	-0,44	134,9	<0,001
LV EF от LGE брой	0,424	64,5	-2,65	87,6	<0,001
GLS от LGE брой	0,238	-25,5	1,16	33,8	<0,001
T1-GL от LV EF	0,171	1138	-1,77	24,6	<0,001
T1-GL от GLS	0,133	1097	2,67	16,6	<0,001

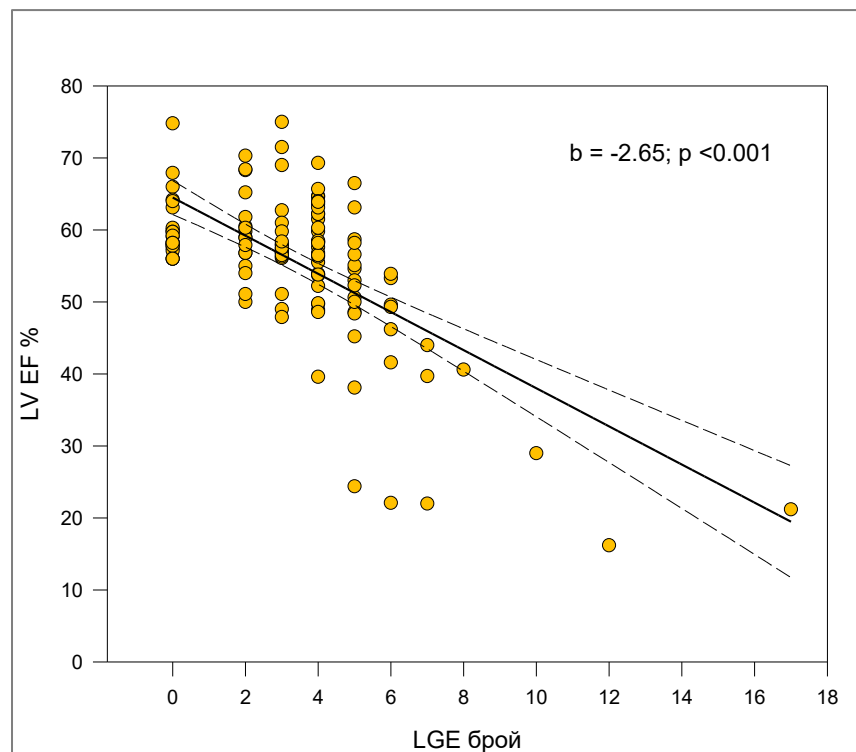
Относно взаимовръзките между различните структурни и функционални параметри (Таблица 44), се открояват значими положителни корелации между броя на засегнатите сегменти и глобалните T1 и T2 времена ($p < 0.001$), както и отрицателна връзка между броя на LGE сегментите и фракцията на изтласкване на лява камера ($r = -0.651$, $p < 0.001$). GLS също корелира силно и отрицателно с LV EF ($r = -0.745$, $p < 0.001$) и положително с броя LGE сегменти ($r = 0.488$, $p < 0.001$) и T1-GL ($r = 0.365$, $p < 0.001$).

Линейният регресионен анализ (Таблица 45) потвърждава тези зависимости, като показва, че LV EF обяснява 55,5% от вариацията в GLS ($r^2 = 0.555$, $p < 0.001$). Също така, броят на LGE сегментите е мощен предиктор както за LV EF ($r^2 = 0.424$), така и за GLS ($r^2 = 0.238$), което подчертава тяхната значимост за клиничната оценка на миокардната функция. Относително по-слаби, но все пак статистически значими, са моделите, свързващи T1-GL с LV EF и GLS.

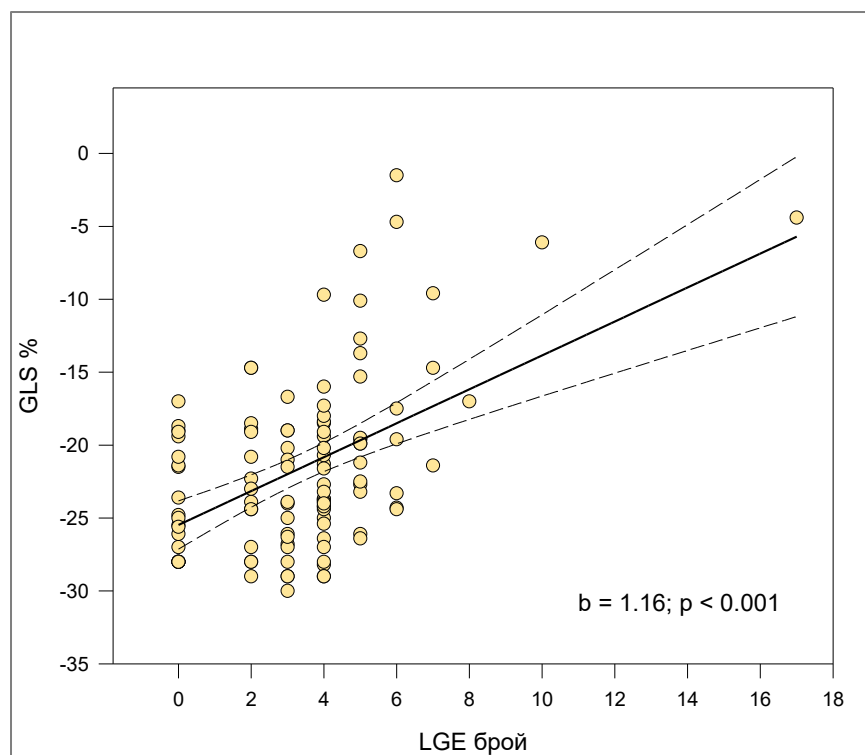
В обобщение, резултатите потвърждават тясната връзка между степента на миокардно засягане (количествено изразено чрез броя сегменти с LGE и T1/T2 времена) и глобалната и сегментна вентрикулна функция. Силната корелация между структурните и функционални показатели предполага възможността за използването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



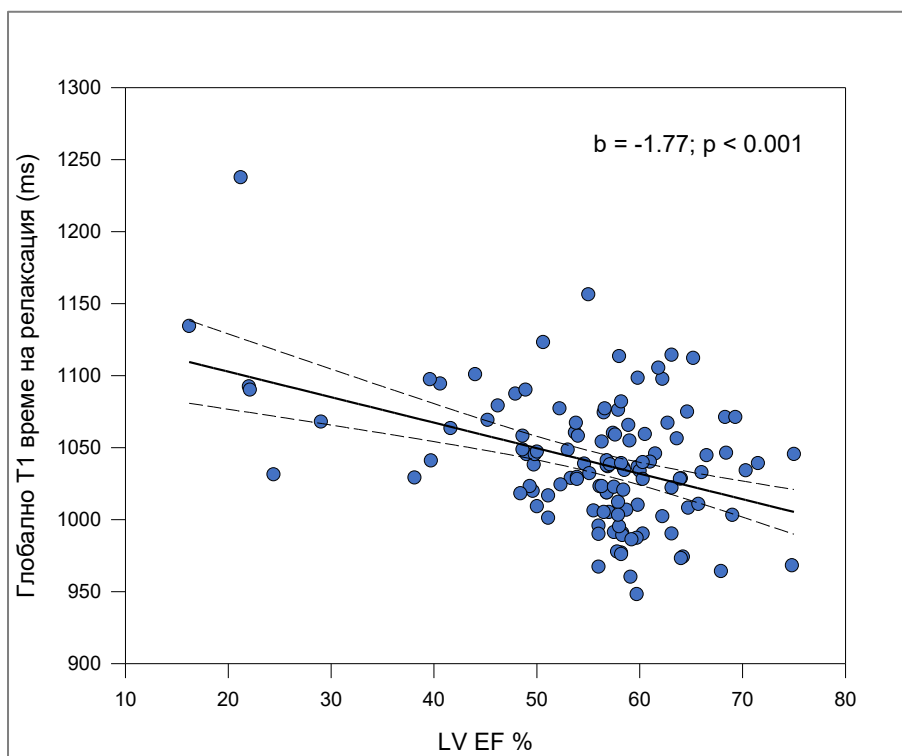
Фигура 53. Зависимост на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) от фракцията на изтласкване на лявата камера (LV EF)



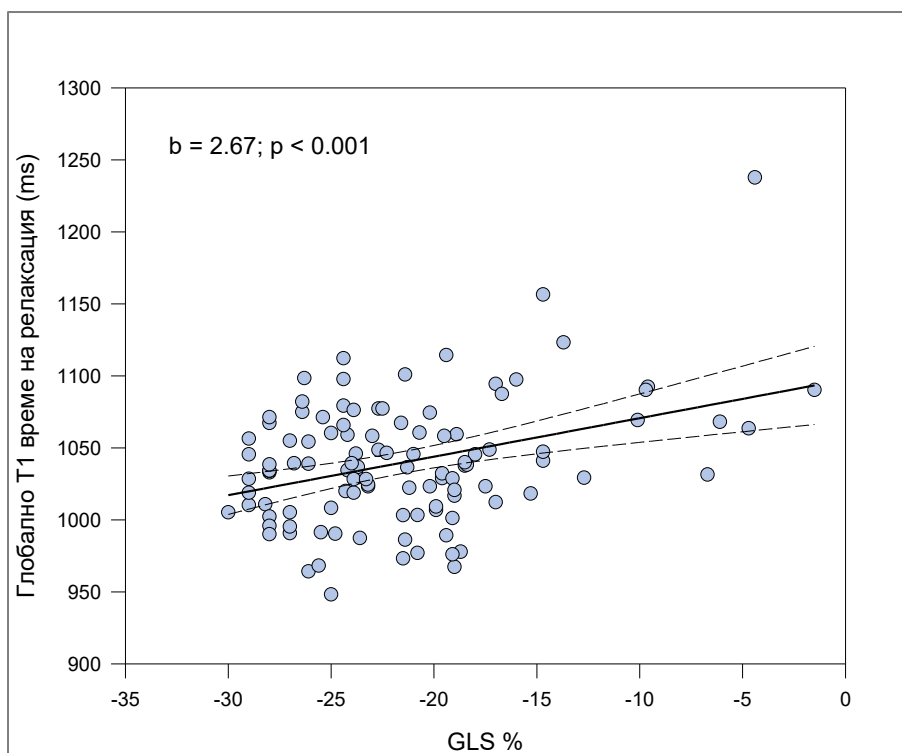
Фигура 54. Зависимост на фракцията на изтласкване на лявата камера (LV EF) от броя на засегнатите сегменти (LGE брой)



Фигура 55. Зависимост на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) от броя на засегнатите сегменти (LGE брой)



Фигура 56. Зависимост на глобалното T1 време на релаксация от фракцията на изтласкване на лявата камера (LV EF)



Фигура 57. Зависимост на глобалното T1 време на релаксация от глобалния лонгитудинален стрейн

При по-голяма част от пациентите с Ковид-19 групата наличието на миокардни промени не е свързано със значима систолна дисфункция на лява и дясна камера. Въпреки това се наблюдават пациенти с умерено и високостепенно редуцирана фракция на изтласкване на двете камери – както при пациентите с промени тип миокардит, така и при пациентите с исхемичен тип засягане на миокарда. При сравнение с контролната група здрави пациенти се откриват сигнификантно по-ниски стойности на фракции на изтласкване в Ковид-19 групата.

В нашето прочуване стойностите на фракция на изтласкване на Ковид-19 групата корелират напълно с глобалния лонгитудинален стрейн. Само при един пациент с нормална фракция на изтласкване (57%) се открива нискостепенно понижен надлъжен лонгитудинален стрейн (-17). Тези резултати показват липсата на субклинични функционални нарушения при пациенти със запазена фракция на изтласкване, въпреки наличието на миокарда увреда, затвърждавайки, че функционалните параметри са с по-ниска чувствителност за откриване на ранно сърдечно заболяване, в сравнение с методите за тъканна характеристика, както конвенционалните, така и по-новите параметрични техники за оценка на миокардни изменения. Още повече, късното усилване и параметричните показатели (T1, T2 и ECV) превъзхождат функционалните параметри по отношение на прогностичната им стойност, което подчертава необходимостта от наличие на чувствителни маркери за ранно установяване на сърдечно увреждане.

2.7 Сравнение между пациентите с Ковид 19 и здравите контроли.

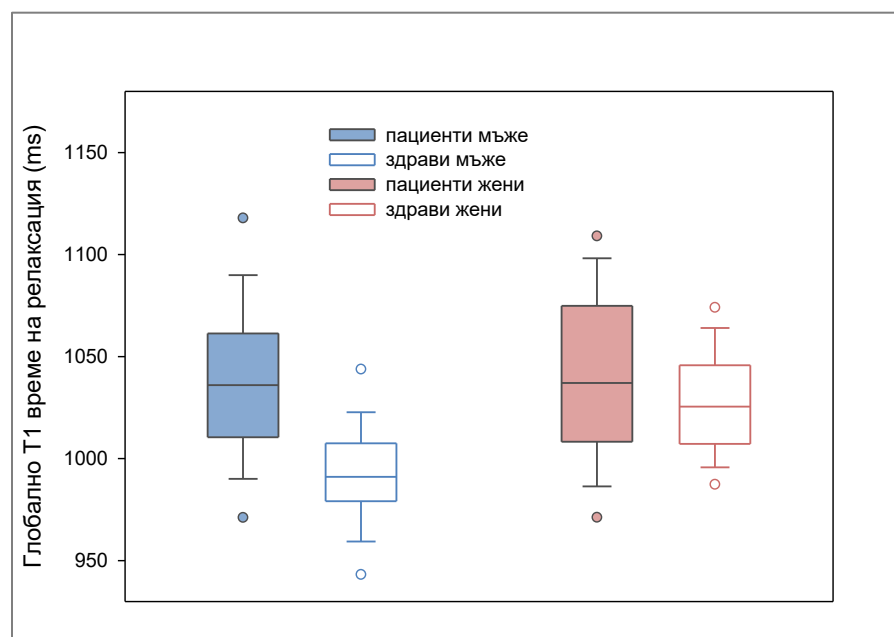
С цел оценка на структурните и функционалните промени в миокарда при пациенти спрямо здрави контроли, беше проведен сравнителен анализ с помощта на непараметричния тест на Mann-Whitney, като резултатите са представени в Таблица 46, Фигура 58, Фигура 59 и Фигура 60 като сравнение между пациентите с Ковид 19 и контролната група по показателите – 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 ($U = 288.5$; $p < 0.001$). 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 ($U = 515.5$; $p = 0.179$), 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 ($U = 464$; $p < 0.001$). Това е индикатор за повишено водно съдържание - оток в миокарда. При жените, напротив – 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 ($U = 489$; $p = 0,102$). 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 ($U = 363,5$; $p < 0.001$). 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 ($U = 402.5$; $p = 0.01$).

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.

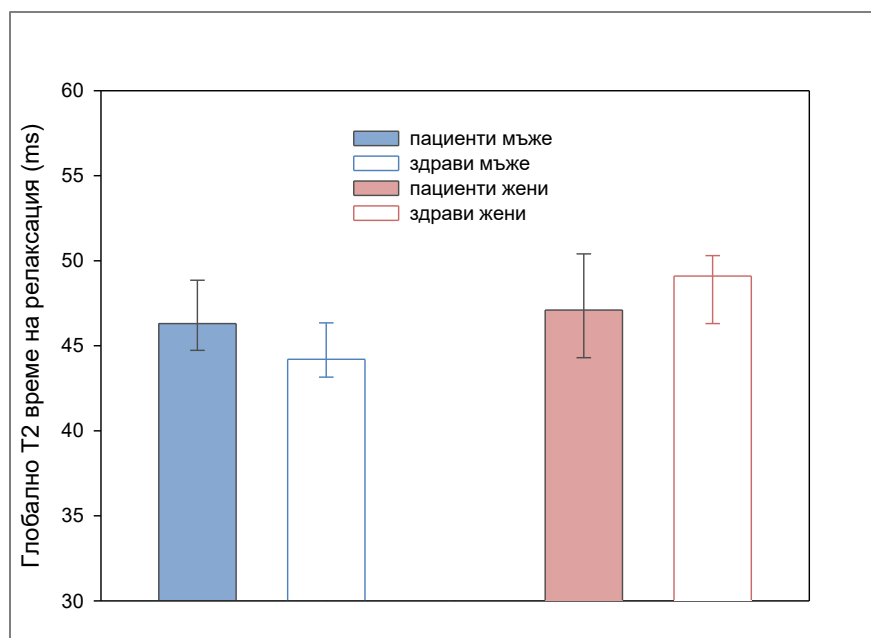
Важно е да се отбележи и фактът, че при по-голяма част от пациентите след прекарана Ковид 19 инфекция, времената на релаксация бяха увеличени в отдели малки зони в дълбочина на миокарда, което невинаги се отразява на глобалната стойност на параметъра.

Таблица 46. Сравнение между пациентите и здравата контрола по глобалните T1 и T2 времена на релаксация и фракцията на изтласкване на лявата камера с помощта на теста на Mann-Whitney – стойност на U-теста и стойност на p.

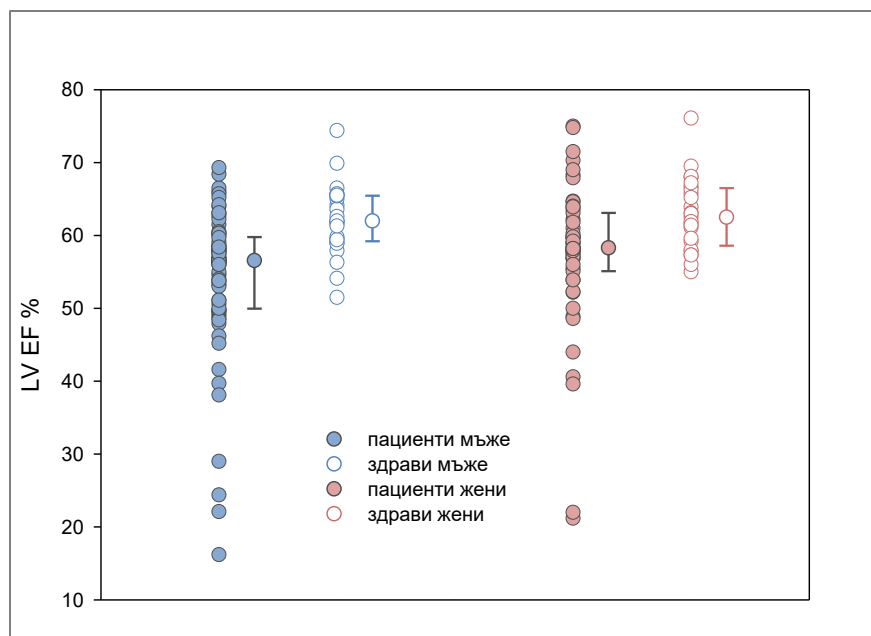
показатели		пациенти Me	зdravi Me	стойност на U-тест	стойност на p
T1-GL (ms)	мъже	1036,03	991,1	288,5	<0,001
	жени	1037,1	1025,5	515,5	0,179
T2-GL (ms)	мъже	46,3	44,2	464	<0,001
	жени	47,1	49,1	489	0,102
LV EF %	мъже	56,55	62	363,5	<0,001
	жени	58,3	62,5	402,5	0,01



Фигура 58. Различия между пациентите и здравата контрола по глобалното T1 време на релаксация



Фигура 59. Различия между пациентите и здравата контрола по глобалното T2 време на релаксация



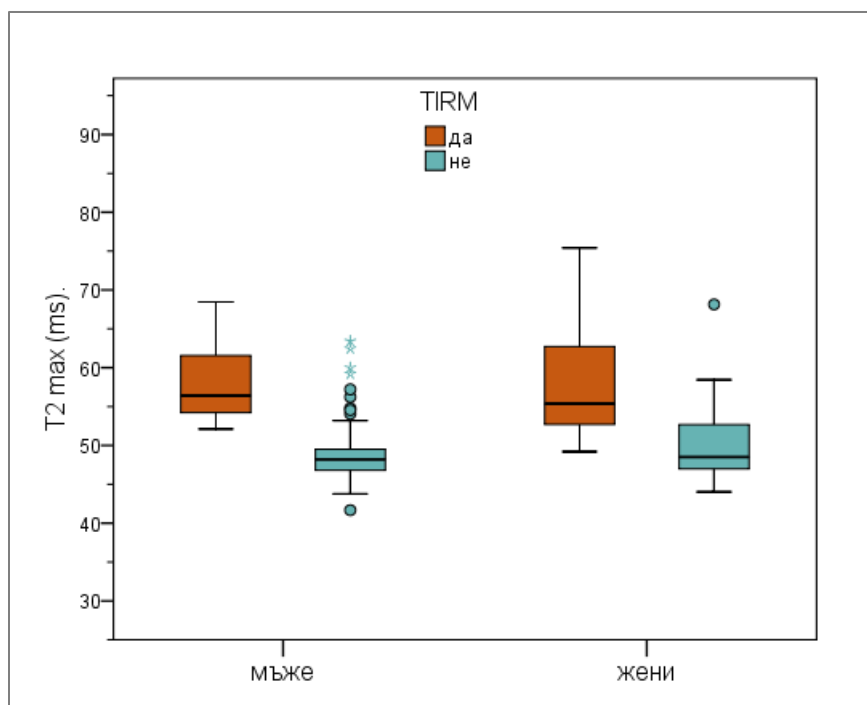
Фигура 60. Различия между пациентите и здравата контрола по фракцията на изтласкване на лявата камера

5.2.9 Чувствителност и специфичност на T1 и T2 времена на релаксация

В Таблица 47 са представени резултатите от сравнителния анализ на максималната стойност на T2 време на релаксация между пациенти с и без силни сигнали на TIRM секвенциите, извършен чрез теста на Mann-Whitney. Установени са значимо по-високи стойности на T2 времето при пациентите с високи сигнали на TIRM секвенциите, независимо от пола. При мъжете, стойността на медианата е 56.4 ms при TIRM (+) спрямо 48,2 ms при TIRM (–), $p < 0.001$. При жените медианата е 55,4 ms срещу 48,5 ms, $p < 0.001$ при TIRM (–). Общо, за двата пола стойностите са съответно: медиана 55,9 ms срещу 48.4 ms, $p < 0.001$ при TIRM (–). Тези резултати демонстрират достоверна връзка между наличието на високи сигнали на TIRM-образите и удължено T2 време, което потвърждава наличието на миокарден оток при пациенти с TIRM.

Таблица 47. Сравнение между подгрупите с и без TIRM по максималната стойност на T2 време на релаксация – медиана, 25та и 75та персентила, стойност на U-тест и стойност на p

	TIRM	Me	P ₂₅	P ₇₅	U-тест	p
мъже	да	56,4	54,0	61,9	97,5	<0,001
	не	48,2	46,8	49,5		
жени	да	55,4	52,7	62,7	65	<0,001
	не	48,5	47,0	52,7		
общо	да	55,9	53,6	62,4	320	<0,001
	не	48,4	46,9	51,4		

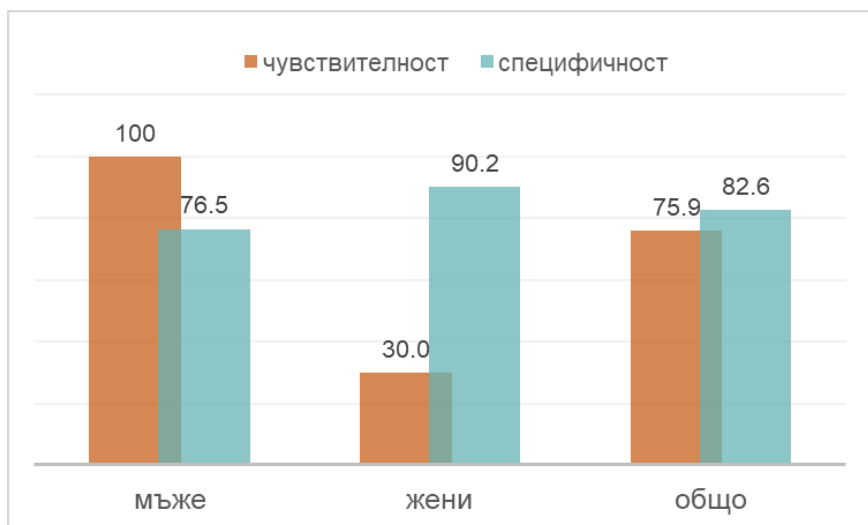


Фигура 61. Различия между подгрупите с и без TIRM по максималната стойност на T2 време на релаксация при мъжете и жените

Таблица 48 допълнително подкрепя тези находки чрез резултатите от честотното разпределение, при които всички мъже с TIRM (100%) имат абнормно T2 време, докато при жените тази честота е 30%, а при TIRM-негативните – значително по-ниска (17,4% общо).

Таблица 48. Разпределение на честотите с абнормални и нормални стойности на максималното T2 време на релаксация в подгрупите с и без TIRM при мъжете, жените и общо

	TIRM	абнормални		нормални	
		брой	%	брой	%
мъже	да	19	100	0	0,0
	не	12	23,5	39	76,5
жени	да	3	30,0	7	70,0
	не	4	9,8	37	90,2
общо	да	22	75,9	7	24,1
	не	16	17,4	76	82,6

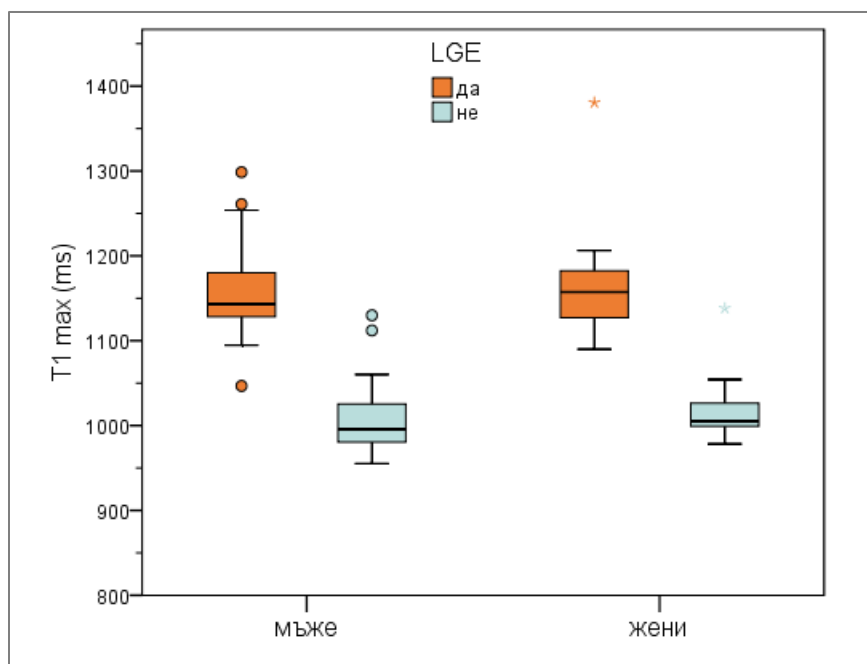


Фигура 62. Чувствителност и специфичност на максималното T2 време на релаксация в сравнение с TIRM

Аналогично, в Таблица 49 се демонстрира силна статистическа разлика в максималните стойности на T1 времето на релаксация между подгрупите с и без късно гадолиниеве усилване (LGE). При мъжете, медианата е 1143,2 ms при LGE (+) срещу 995,8 ms при LGE (–), $p < 0.001$, докато при жените медианата е 1157,3 ms срещу 1004,7 ms, $p < 0.001$, а общо за мъже и жени медианата е 1145,0 ms срещу 1003,0 ms, $p < 0.001$. Това показва, че наличието на LGE – като израз на миокардна фиброза – е свързано с удължено T1 време, отразяващо интерстициални изменения.

Таблица 49. Сравнение между подгрупите с и без LGE по максималната стойност на T1 време на релаксация – медиана, 25та и 75та персентила, стойност на U-тест и стойност на p

	LGE	Me	P25	P75	U-тест	p
мъже	да	1143,2	1127,6	1181,1	26	<0,001
	не	995,8	978,1	1034,1		
жени	да	1157,3	1127,0	1182,5	18	<0,001
	не	1004,7	997,4	1027,9		
общо	да	1145,0	1127,6	1181,4	85	<0,001
	не	1003,0	986,5	1027,4		



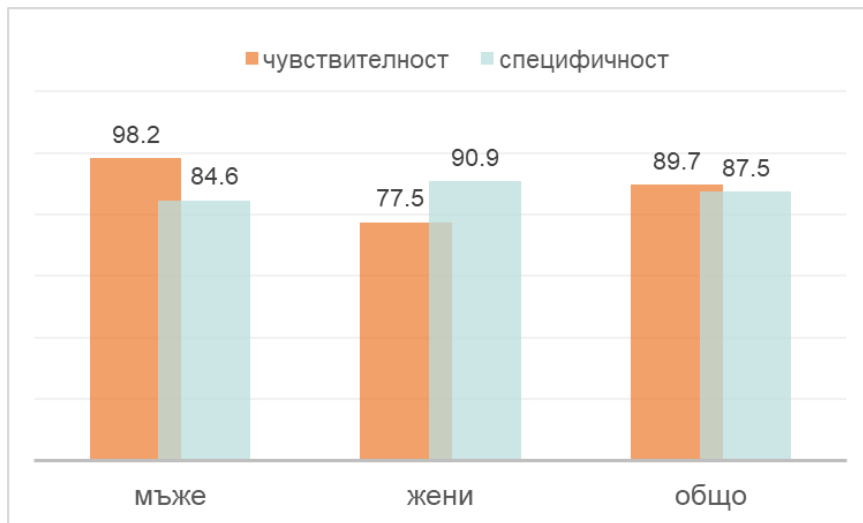
Фигура 63. Различия между подгрупите с и без LGE по максималната стойност на T2 време на релаксация при мъжете и жените

Данните от Таблица 50 потвърждават тази връзка: почти всички мъже с LGE (98,2%) имат абнормално T1 време, както и 77,5% от жените. В групата без LGE тези проценти са съответно 15,4% (мъже) и 9,1% (жени).

Така получените резултатите от представените анализи потвърждават силната зависимост между TIRM сигнал и удължено T2 време, както и между наличието на LGE и удължено T1 време. И двете находки отразяват структурни и/или възпалителни промени в миокарда – съответно оток/фиброза, което подчертава тяхната диагностична стойност и ролята им като неинвазивни тъканни биомаркери.

Таблица 50. Разпределение на честотите с абнормални и нормални стойности на максималното T1 време на релаксация в подгрупите с и без LGE при мъжете, жените и общо

	LGE	абнормални		нормални	
		брой	%	брой	%
мъже	да	56	98,2	1	1,8
	не	2	15,4	11	84,6
жени	да	31	77,5	9	22,5
	не	1	9,1	10	90,9
общо	да	87	89,7	10	10,3
	не	3	12,5	21	87,5



Фигура 64. Чувствителност и специфичност на максималното T1 време на релаксация в сравнение с LGE

Ferreira и сътр. за първи път демонстрират предимството на параметричните техники за детекция на миокарден едем в проучвано от 2013 г. В него са включени 50 пациента с клинична суспекция за миокардит и 45 контроли. Те доказват, че T1 времето за релаксация има отлична диагностична стойност за откриване на промени в миокарда при остър миокардит. То превъзхожда конвенционалните T2 натоварени образи, както самостоятелно, така и в комбинация с LGE секвенции и показва по-висока чувствителност и отлична специфичност.

3. Пациенти след прекарана Ковид-19 инфекция – Педиатрична група

3.1 Демографска характеристика.

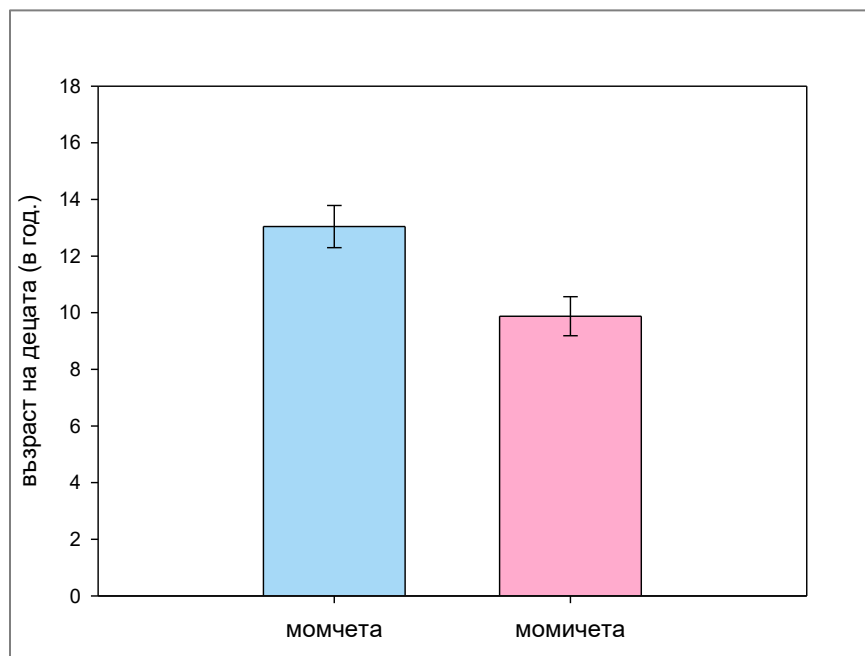
В проучването са включени 40 деца след прекарана Ковид-19 инфекция. Направена е демографска характеристика по отношение на пола, възрастта и интервалът от време между поставяне на диагнозата и провеждане на КМРТ изследването.

Пол и Възраст

Разпределението на пациентите по пол и възраст е представено на Таблица 51 и Фигура 65. Момчетата са 24 (60%), а момичетата 16 (40%). За цялата група пациенти са изчислени основните показатели на извадката относно възрастта им: минимална и максимална стойност, средноаритметична стойност, стандартно отклонение на средноаритметичната стойност, коефициент на вариация и медиана. Средната възраст на момчетата е 13 години $\pm$ 3,7, а на момичетата 9,9 години $\pm$ 3,6.

Таблица 51. Дескриптивна статистика на възрастта на децата – момчета, момичета и общо.

	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
момчета	4	17	13,0	0,75	3,7	28,0	14
момичета	5	14	9,9	0,69	2,8	27,9	10
ОБЩО	4	17	11,8	0,58	3,6	30,9	12

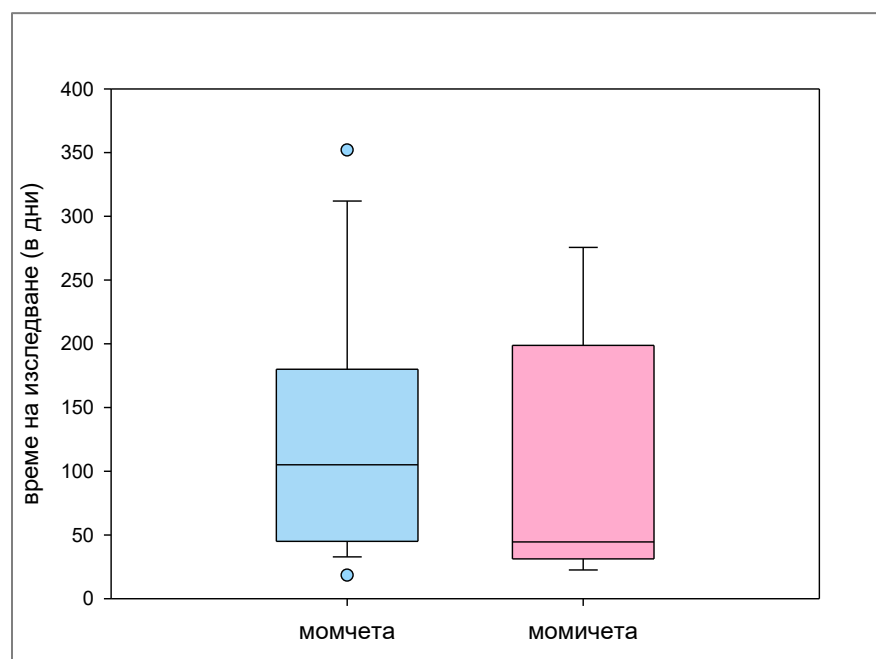


Фигура 65. Сравнение между момчетата и момичетата по възраст в години. На графиката са представени средните аритметични $\pm$ стандартните грешки.

Интервалът от време между поставяне на диагнозата и провеждане на магнитно-резонансното изследване варира в голям диапазон – от 15 дни до 360 дни. Средният интервал от време при всички участници от педиатричната група е 119,2 дни $\pm$ 100 дни. Тестът на Mann-Whitney показва, че няма различие по пол за времето на изследване ($U = 158,5$; $p = 0.362$) (Таблица 52, Фигура 66)

Таблица 52. Дескриптивна статистика на времето на изследване – момчета, момичета и общо.

	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
момчета	15	360	128,3	20,83	99,9	77,8	105
момичета	19	347	106,0	25,61	102,4	96,6	45
ОБЩО	15	360	119,2	16,05	100,2	84,1	66



Фигура 66. Сравнение между момчетата и момичетата по времето на изследване в дни

3.2 Протичане и лечение на заболяването

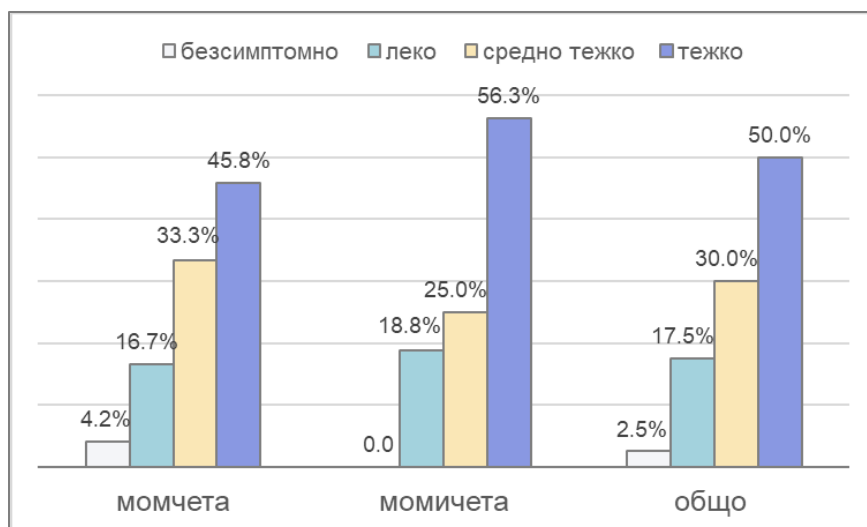
На база на данните от проведените анкети сред участниците и представената медицинска документация, те бяха разделени в съответните групи, спрямо начина на протичане на заболяването. Половината от участниците общо от двата пола са прекарвали инфекцията тежко ($n=20$, 50%), следват пациентите със средно тежко протичане ($n=12$, 30%), а най-малка част от пациентите са прекарвали инфекцията леко ($n=7$, 17,5%), а един участник безсимптомно ($n=1$, 2,5%).

В Таблица 53 са представени данни за честотата на различните форми на протичане на заболяването при момчетата, момичетата и общата извадка. Най-честата форма на протичане на заболяването и при двата пола е тежкото - 45,8% от момчетата и 56,3% от момичетата. Това съответства на 50,0% от обединената и за двата пола група и подчертава преобладаващия дял на случаи с изразена симптоматика и потенциално сериозно клинично протичане. Средно тежката форма е втората по честота проява на протичане на заболяването, като се среща по-често при момчетата (33,3%) в сравнение с момичетата (25,0%). Лекото протичане има сходна честота и при двата пола — 16,7% при момчетата и 18,8% при момичетата. Важно наблюдение е пълната липса на безсимптомни случаи сред момичетата, за разлика от момчетата, при които е регистриран един единствен случай (4,2%). Това води до общ дял на безсимптомни пациенти от 2,5%, което подчертава, че заболяването в изследваната педиатрична популация най-често протича с клинична изява.

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.

Таблица 53. Честота (в брой и %) на различните форми на протичане на заболяването при момчетата, момичетата и общо.

		безсимптомно	леко	средно тежко	тежко
момчета	брой	1	4	8	11
	%	4,2%	16,7%	33,3%	45,8%
момичета	брой	0	3	4	9
	%	0,0	18,8%	25,0%	56,3%
общо	брой	1	7	12	20
	%	2,5%	17,5%	30,0%	50,0%



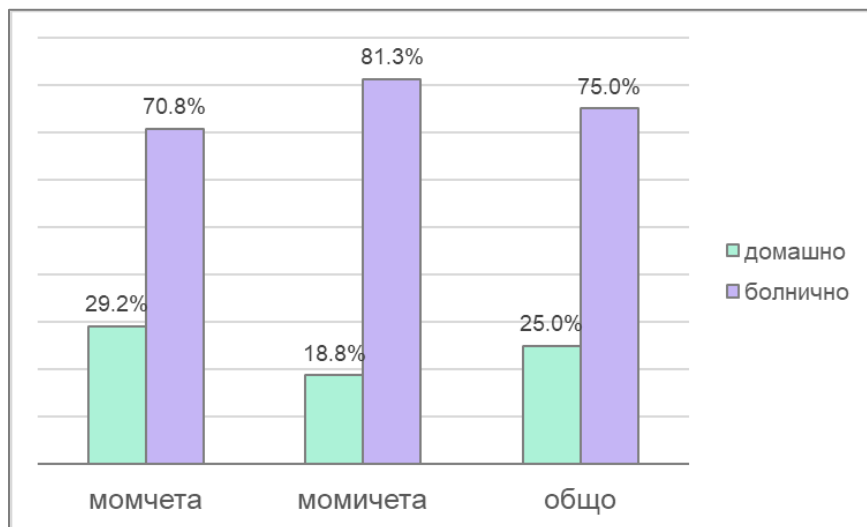
Фигура 67. Разпределение на честотите (в %) при момчетата, момичетата и общо на различните форми на протичане на заболяването.

3.3 Лечение

При над 2/3-ти от участниците в проучването, заболяването е протекло с усложнения, налагащи хоспитализация (n=30, 75%) (Таблица 54, Фигура 68). Не се наблюдава разлика между момчетата и момичетата по типа на лечение – домашно или болнично (Fisher Exact Test P = 0.711).

Таблица 54. Честота (в брой и %) на момчетата, момичетата и общо, с домашно и болнично лечение.

	момчета		момичета		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
домашно	7	29,2	3	18,8	10	25,0
болнично	17	70,8	13	81,3	30	75,0



Фигура 68. Разпределение на честотите (в %) на момчетата, момичетата и общо, с домашно и болнично лечение.

3.4 Протичане-лечение

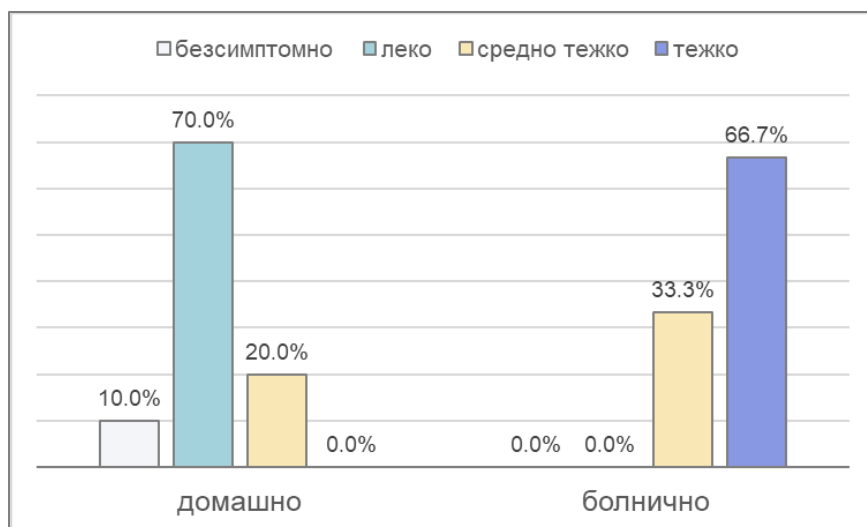
На Таблица 55 и Фигура 69 са показани честотите на формите на протичане на заболяването при пациентите с домашно и болнично лечение при момчетата и момичетата и общо за цялата група. Аналогично на възрастните участници и тук в „Домашно лечение“ попадат безсимптомна, лека и средно тежка форма, а в групата на „Болнично лечение“ попадат само средно тежка и тежка форми на протичане на Ковид-19.

Таблица 55 представя разпределението на клиничните форми на заболяването в зависимост от начина на лечение (домашно или болнично), разграничено по пол и общо. Получените данни показват ясно изразени разлики в тежестта на протичане на заболяването между децата, лекувани в домашни условия, и тези, изискващи болнично лечение. Сред децата, подложени на домашно лечение, се наблюдават единствено случаи с безсимптомно, леко или средно тежко протичане, без нито един регистриран случай на тежко заболяване. В тази група най-голям е дялът на леката форма на протичане – 70,0% от всички случаи в тази подгрупа, като при момчетата е 57,1%, а при момичетата е 100%. Средно тежки форми са отчетени при 28,6% от момчетата, а безсимптомно протичане – при едно момче (14,3%). За разлика от това, всички случаи при децата, подложени на болнично лечение, са с изразена клинична симптоматика, като се наблюдават само средно тежки и тежки форми. Дялът на тежката форма на протичане на заболяването тук е по-голям: 64,7% при момчетата и 69,2% при момичетата, което съставлява 66,7% от общата и за двата пола болнична група. Останалите 33,3% от хоспитализираните деца са със средно тежка форма на заболяването. Не се наблюдава нито един случай на леко или безсимптомно протичане сред децата на болнично лечение.

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.

Таблица 55. Честота (в брой и %) на формите на протичане на заболяването при децата с домашно и болнично лечение – момчета, момичета и общо

лечение	групи	безсимптомно		леко		средно тежко		тежко	
		брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
домашно	момчета	1	14,3	4	57,1	2	28,6	0	0,0
	момичета	0	0,0	3	100	0	0,0	0	0,0
	общо	1	10,0	7	70,0	2	20,0	0	0,0
болнично	момчета	0	0,0	0	0,0	6	35,3	11	64,7
	момичета	0	0,0	0	0,0	4	30,8	9	69,2
	общо	0	0,0	0	0,0	10	33,3	20	66,7



Фигура 69. Разпределение на честотите (в %) на формите на протичане на заболяването при децата с домашно и болнично лечение

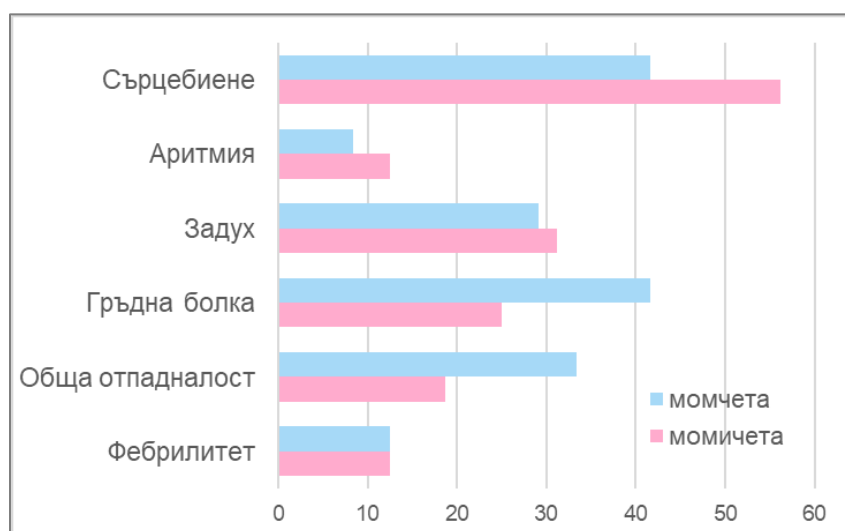
3.5 Симптоми

Разпределението на симптомите по честота е аналогично на това при възрастните с най-често докладвани, съответно: сърцебиене ($n=19$, 47,5%), гръдна болка ($n=14$, 35%), задух ($n=12$, 30%) и обща отпадналост ($n=11$, 27,5%). С по-малка честота се съобщават аритмии ($n=4$, 10%) и фебрилитет ($n=5$, 12,5%). Не се доказва разлика в честотите на всеки един от симптомите между момичетата и момчетата.

Таблица 56 е представено честотното разпределение по пол на основните симптоми, които са наблюдавани при децата в проучваната извадка. Анализът на резултатите показва както общи тенденции, така и някои полово-специфични разлики в клиничната изява на заболяването. Най-често докладвания симптом и при двата пола е сърцебиенето – при 41,7% от момчетата и 56,3% от момичетата, с обща честота от 47,5%. Това показва, че почти всяко второ дете в извадката съобщава за сърцебиене, като симптомът е по-често срещан сред момичетата. Друг често съобщаван симптом е наличието на гръдна болка, при 41,7% от момчетата спрямо 25,0% от момичетата. Това съответства на обща честота от 35,0%. Подобна тенденция се наблюдава и при общата отпадналост на пациентите, която засяга 33,3% от момчетата спрямо 18,8% от момичетата. Задухът също е често срещан симптом при децата – 29,2% при момчетата и 31,3% при момичетата, с общ дял от 30,0%, което показва сходна честота без наличието на значителни полови разлики. Симптомите с по-малка честота са аритмия и фебрилитет, които се съобщават със сходна ниска честота и при двата пола – при 8,3% от момичетата и 12,5% от момчетата при аритмията и при 12,5% за всеки от двата пола при фебрилитета. Общият дял на аритмията и фебрилитета е съответно 10,0% и 12,5%.

Таблица 56. Честота (в брой и %) на децата с различни симптоми – момчета, момичета и общо

	момчета		момичета		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
Сърцебиене	10	41,7	9	56,3	19	47,5
Аритмия	2	8,3	2	12,5	4	10,0
Задух	7	29,2	5	31,3	12	30,0
Гръдна болка	10	41,7	4	25,0	14	35,0
Обща отпадналост	8	33,3	3	18,8	11	27,5
Фебрилитет	3	12,5	2	12,5	5	12,5



Фигура 70. Разпределение на честотите (в %) на децата с различни симптоми

Няма статистически значима разлика между момчетата и момичетата по честотата на отделните симптоми.

От Фигура 70 се вижда, че сърцебиенето и гръдната болка са най-често съобщаваните симптоми, като сърцебиенето се среща по-често при момичетата, а гръдната болка – при момчетата. Задухът също е често срещан симптом, който е относително равномерно разпределен между половете. Общата отпадналост се наблюдава по-често при момчетата. По-редките симптоми като аритмия и фебрилитет не показват значими разлики между половете, но допринасят към общата симптоматична тежест. Наблюдаваните разлики в симптомите между двата пола могат да бъдат от значение при клиничната оценка и назначаването на допълнителни изследвания, насочени към установяване на полово-специфични клинични модели на протичане на заболяването.

3.6 Установени МРТ промени в миокарда

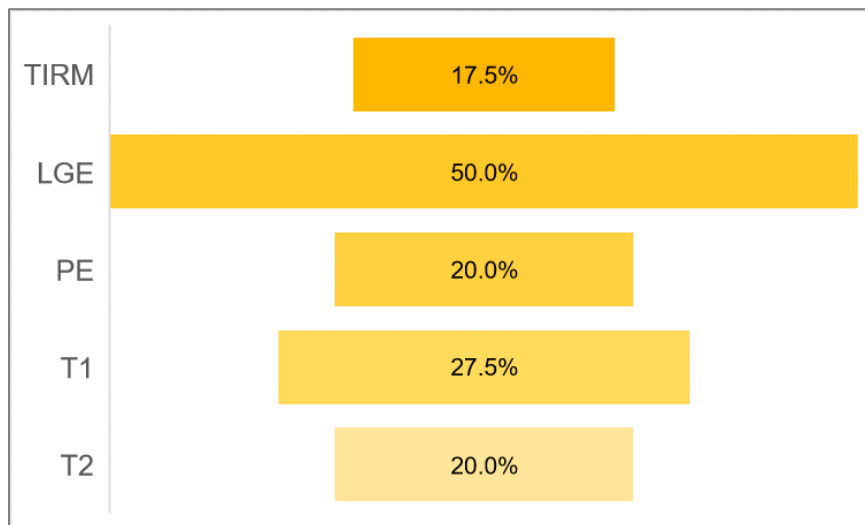
Структурни промени

На Таблица 57 и Фигура 71 са представени установените структурни промени в миокарда и честата им на срещане при момчетата и момичетата. Зони на едем на морфологичните T2 TIRM образи се установиха при 17,5% (n=7). Значително по-висока е честотата при момичетата (31,3%) спрямо момчетата (8,3%). Късно гадолинево усилване се установява при 50,0% (n=20) от всички деца, с еднаква честота при двата пола – 50,0% . Анализът по типове (Фигура 72) показва, че неисхемичен тип увреда се среща при общо 50,0% (n=20), исхемичен модел на късно усилване при 5,0% (n=2) от децата – по един случай при всеки от половете. Усилване в папиларните мускули се регистрира при 10,0% (n=4) от общата група, отново с близка честота между половете.

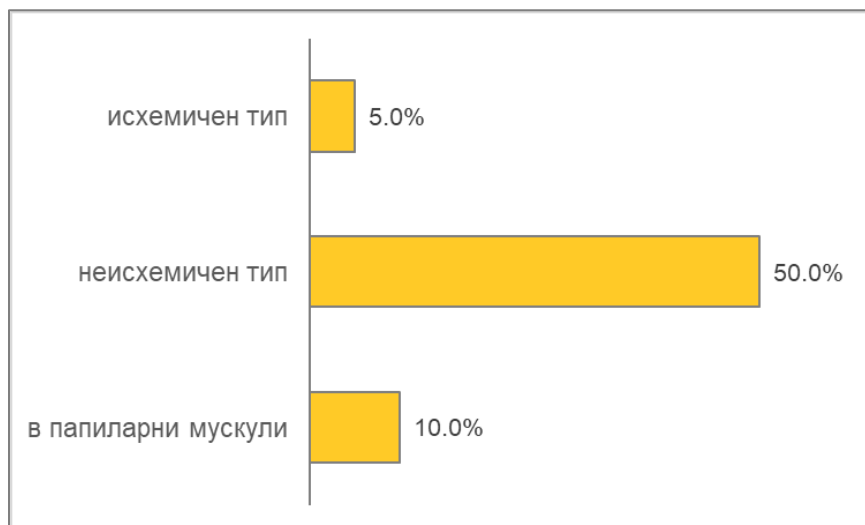
Перикарден излив се открива при 20,0% от всички деца – 16,7% при момчетата и 25,0% при момичетата. Наблюдаваната разлика да не е статистически значима, но тенденцията показва по-висока честота при момичетата. Удължено T1 се установи при 33,3% от момчетата и 18,8% от момичетата (общо 27,5%). Удължено T2 се наблюдава при 29,2% от момчетата, но едва при 6,3% от момичетата (общо 20,0%). 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.

Таблица 57. Честоти (в брой и %) на установените структурни промени в миокарда при момчетата, момичетата и общо

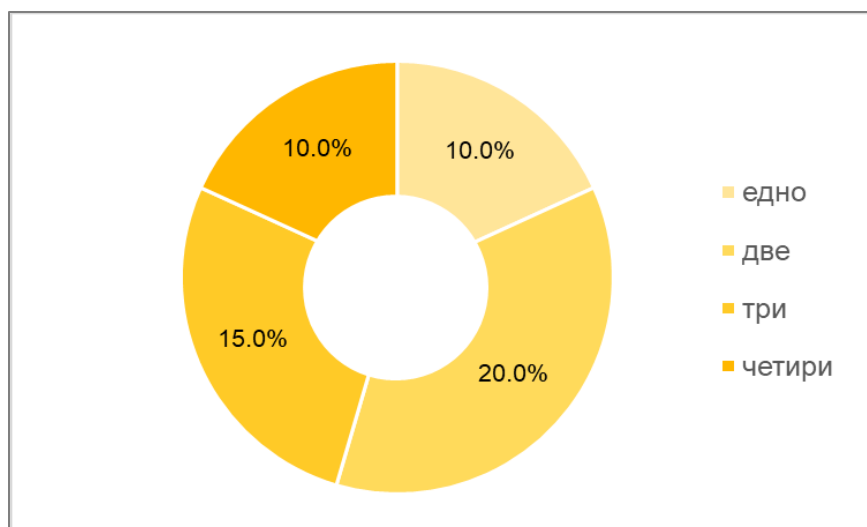
		момчета		момичета		общо	
		брой	%	брой	%	брой	%
TIRM	да	2	8,3	5	31,3	7	17,5
	не	22	91,7	11	68,8	33	82,5
LGE	да	12	50,0	8	50,0	20	50,0
исхемичен тип неисхемичен тип в папиларни мускули		1	4,2	1	6,3	2	5,0
		12	50,0	8	50,0	20	50,0
		2	8,3	2	12,5	4	10,0
LGE	не	12	50,0	8	50,0	20	50,0
PE	да	4	16,7	4	25,0	8	20,0
	не	20	83,3	12	75,0	32	80,0
T1	да	8	33,3	3	18,8	11	27,5
	не	16	66,7	13	81,3	29	72,5
T2	да	7	29,2	1	6,3	8	20,0
	не	17	70,8	15	93,8	32	80,0



Фигура 71. Разпределение на честотите (в %) на установените структурни промени в миокарда



Фигура 72. Разпределение на честотите (в %) на видовете LGE промени в миокарда



Фигура 73. Разпределение на честотите (в %) на броя структурни промени на миокарда

Функционални промени

Функционални нарушения се установиха при 15% от участниците (Таблица 58 и Фигура 74). Те включват следните промени: нарушения в кинетиката при 12,5% с преобладаване на случаите с дифузна хипокинезия (10%) и един случай със сегментни нарушения в кинетиката (2,5%); понижена фракция на изтласкване на лява камера при 15%, понижена фракция на изтласкване на дясна камера при 15%; понижен глобален лонгитудинален стрейн на лява камера при 10%.

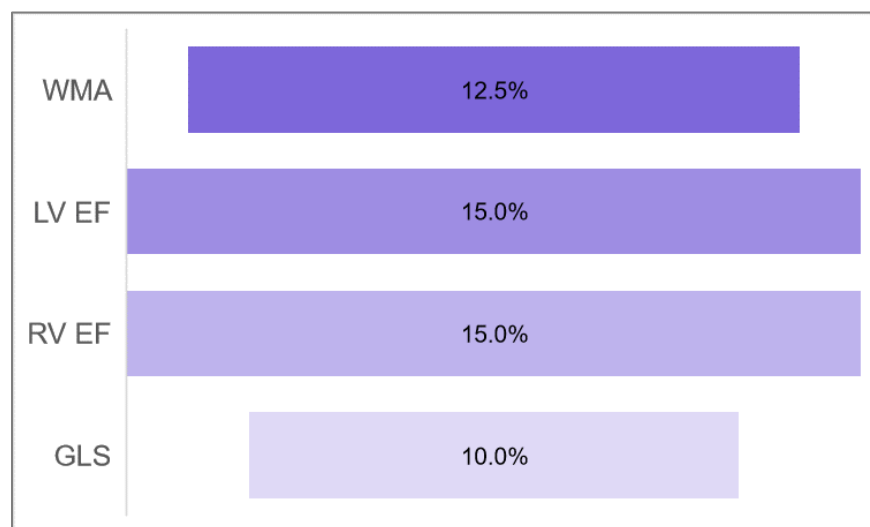
WMA се наблюдават при 12,5% от всички пациенти, като честотата е по-висока при момчетата (16,7%) спрямо момичетата (6,3%). От тях сегментни промени се установяват само при 1 момче (4,2%), а дифузните промени са по-чести – 3 момчета (12,5%) и 1 момиче (6,3%). Тези резултати показват, че момчетата са с по-голям риск от развитие на дифузни промени. Намалена LV EF се установява при 15,0% от всички деца, като отново се наблюдава по-висока честота при момчетата (20,8%) спрямо момичетата (6,3%). Това подчертава по-често функционално засягане на лявата камера при момчетата, в унисон с предходните резултати. Намалена RV EF се установява само при момчета (6 случая, 25,0%), докато при момичетата не е установен нито един случай (0,0%). Общата честота за извадката е 15,0%. Тази находка е показателна за полова специфика в деснокамерното засягане, което може да има допълнителна и диагностична стойност. Редукция в GLS са наблюдавани при 10,0% от всички деца, като отново се регистрира само при момчетата (15,0%), докато при момичетата не се регистрира (0,0%). GLS е чувствителен маркер за ранна левокамерна дисфункция и неговото засягане при момчетата съответства на общата тенденция за по-чести функционални нарушения в тази група.

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.

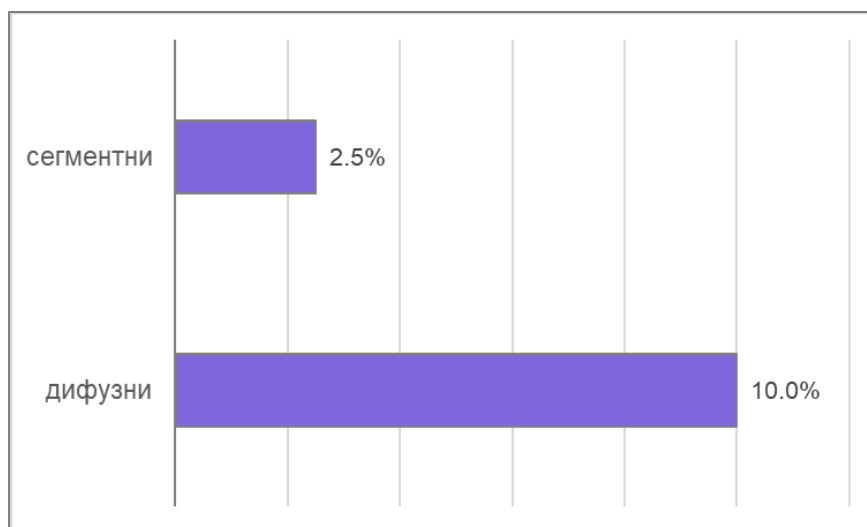
Връзката с резултатите за LGE, T1 и T2 картирането доказват вероятността за поствъзпалителна или фиброзна етиология на функционалните увреждания.

Таблица 58. Честоти (в брой и %) на установените функционални промени в миокарда при момчетата, момичетата и общо

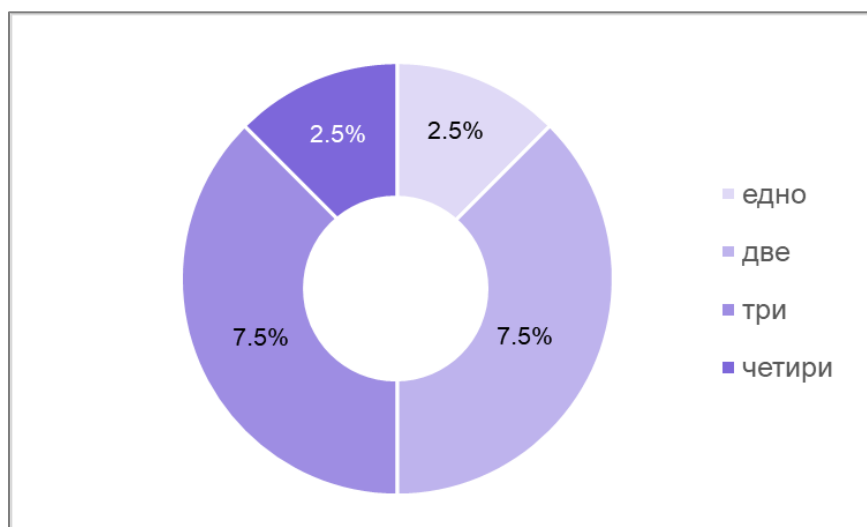
		момчета		момичета		общо	
		брой	%	брой	%	брой	%
WMA	да	4	16,7	1	6,3	5	12,5
	сегментни	1	4,2	0	0,0	1	2,5
	дифузни	3	12,5	1	6,3	4	10,0
WMA	не	20	83,3	15	93,8	35	87,5
LV EF	да	5	20,8	1	6,3	6	15,0
	не	19	79,2	15	93,8	34	85,0
RV EF	да	6	25,0	0	0,0	6	15,0
	не	18	75,0	16	100	34	85,0
GLS	да	3	15,0	0	0,0	3	10,0
	не	17	85,0	10	100	27	90,0



Фигура 74. Разпределение на честотите (в %) установените функционални промени в миокарда общо за цялата група деца



Фигура 75. Разпределение на честотите (в %) на видовете нарушения в контрактилитета общо за цялата група деца



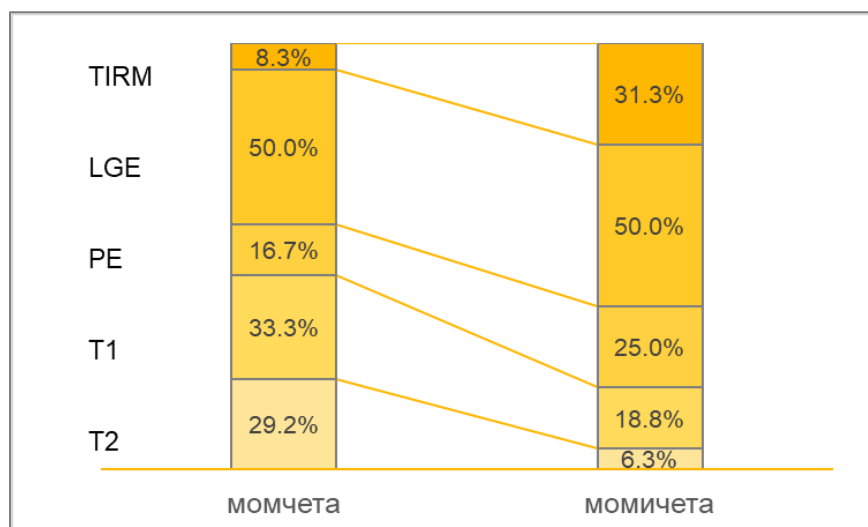
Фигура 76. Разпределение на честотите (в %) на броя функционални промени на миокарда

3.7 Връзка между установените структурни и функционални промени в миокарда с пола и възрастта на пациентите

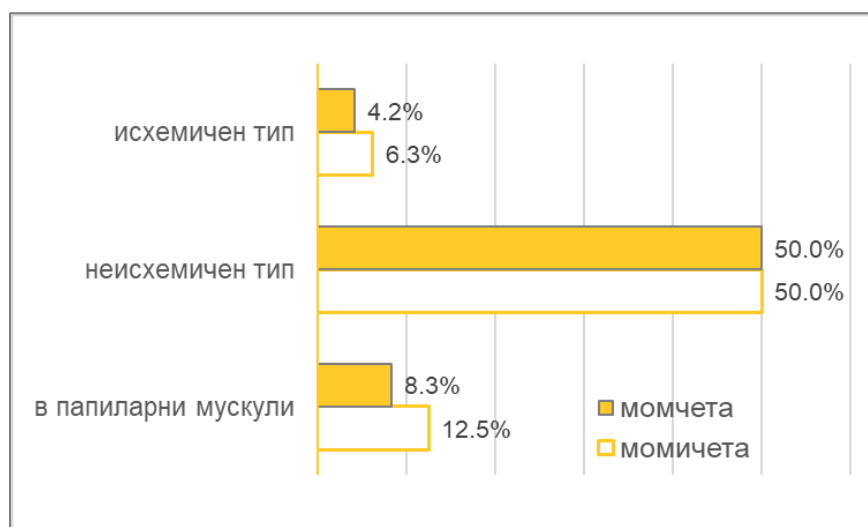
Различие по пол на честотата на структурните промени

С помощта на теста на Pearson и Fisher Exact Test се направи проверка дали има полови различия в честотите на отделните структурни промени в миокарда (Фигура 77, Фигура 78). При всички резултати, получените стойности на p са по-големи от приетото ниво на значимост. Зоните на едем на морфологичните T2 образи превалят при момичетата, докато удълженото глобално T1 и T2 време за релаксация превалява при момчетата, но статистическият анализ не доказва наличие на

статистически значима разлика. По отношение на останалите параметри, разпределението е без големи вариации при двата пола.



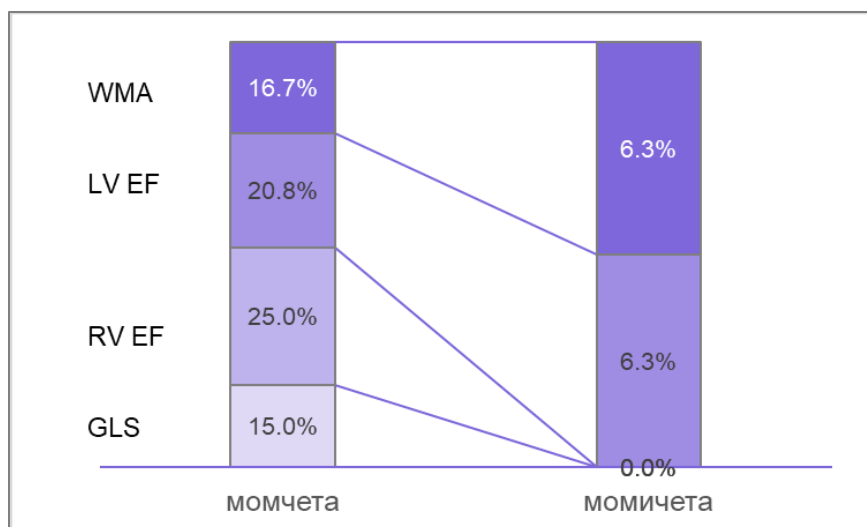
Фигура 77. Сравнение между момчетата и момичетата по честотата (в %) на структурните промени в миокарда



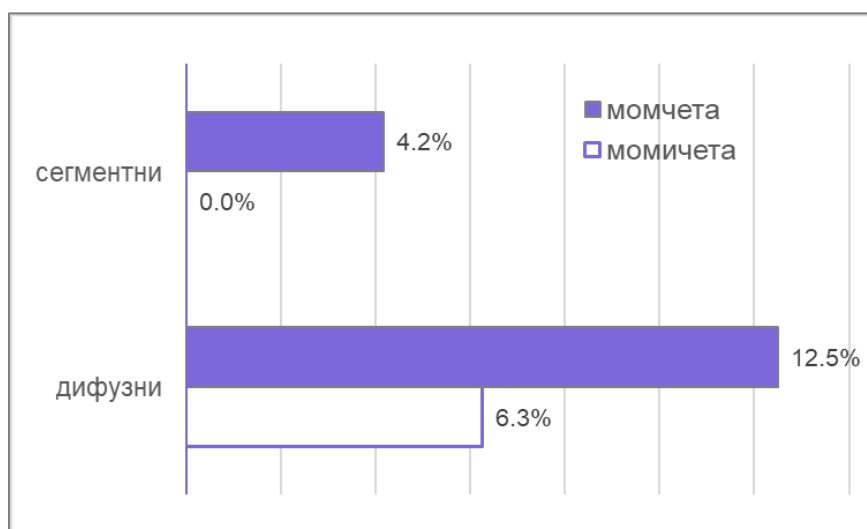
Фигура 78. Сравнение между момчетата и момичетата по честотата (в %) на видовете LGE промени в миокарда

Различие по пол на честотата на функционалните промени

Не се доказаха статистически значими различия по полов признак и при анализ на функционалните промени (Фигура 79, Фигура 80). Тестът Fisher Exact Test не доказва различия по честотите на сегментните нарушения в кинетиката и фракции на изтласкване между момчетата и момичетата.



Фигура 79. Сравнение между момчетата и момичетата по честотата (в %) на функционалните промени в миокарда



Фигура 80. Сравнение между момчетата и момичетата по честотата (в %) на нарушенията в контрактилитета

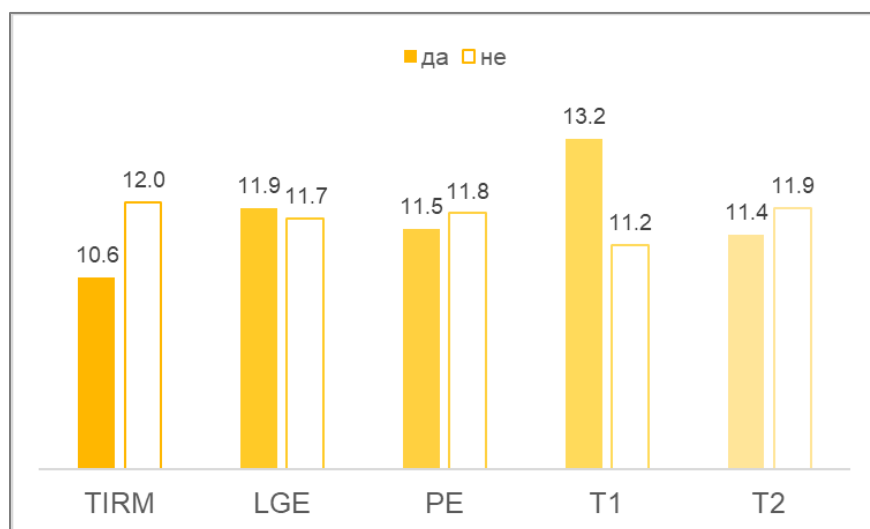
Различие по възраст между подгрупите с наличие/отсъствие на структурни промени в миокарда

Възрастта беше сравнена между подгрупи пациенти със и без структурни промени в миокарда, както и между подгрупи с различни видове LGE промени. Използван е t-тест на Student, като са изчислени средните стойности и стандартните отклонения. Статистическият анализ на резултатите не доказва статистически значими разлики и зависимости по възрастов критерий по отношение на повечето структурни и функционални промени в миокарда. Резултатите са представени в табличен и графичен вид (Таблица 59, Фигура 81, Фигура 82)

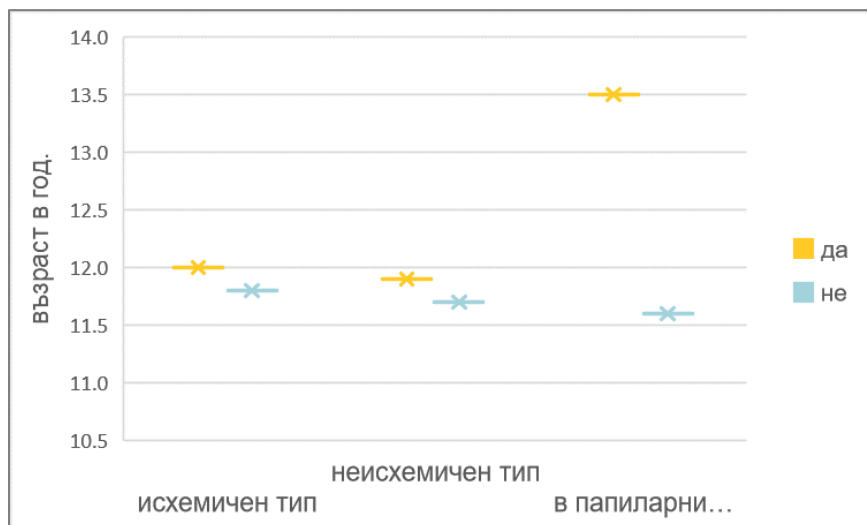
Таблица 59. Различия по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда – средни $\pm$ стандартни отклонения, стойност на t-теста на Student и стойност на p

	да	не	Student t-тест	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	t	p
TIRM	10,6 $\pm$ 3,3	12,0 $\pm$ 3,7	0,96	0,342
LGE	11,9 $\pm$ 3,9	11,7 $\pm$ 3,4	0,21	0,831
ишемичен тип	12,0 $\pm$ 5,7	11,8 $\pm$ 3,6	0,09	0,930
неишемичен тип	11,9 $\pm$ 3,9	11,7 $\pm$ 3,4	0,21	0,831
в папиларни мускули	13,5 $\pm$ 2,4	11,6 $\pm$ 3,7	1,00	0,324
PE	11,5 $\pm$ 3,3	11,8 $\pm$ 3,8	0,24	0,815
T1	13,2 $\pm$ 2,3	11,2 $\pm$ 3,9	1,53	0,134
T2	11,4 $\pm$ 4,1	11,9 $\pm$ 3,6	0,34	0,733

Нито един от анализирания параметри не показва наличието на статистически значима разлика между групите с и без съответната находка ($p > 0,05$). Най-близо до значимост с най-изразена тенденция е T1 времето на релаксация, но разликата остава статистически незначима ($p = 0,134$). За останалите параметри – включително LGE (всички подтипове), TIRM, T2, PE – разликите са малки и неубедителни, както по средни стойности, така и по t/p-стойности. При някои променливи, като LGE в папиларни мускули, се наблюдава тенденция към по-висока възраст в групата с находка ($13,5 \pm 2,4$), но тя не достига статистическа значимост ($p = 0,324$), вероятно поради малък брой случаи. Липсата на значимост при всеки от параметрите предполага, че разглежданият показател, възраст, не е чувствителен маркер за наличие на структурни изменения, поне в тази извадка.



Фигура 81. Сравнение по средна възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на структурни промени в миокарда



Фигура 82. Сравнение по средна възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на отделните видове промени в LGE

Разлика по възраст между подгрупите с наличие/отсъствие на функционални промени в миокарда

Възрастта беше сравнена между подгрупи пациенти със и без функционални промени в миокарда. Резултатите са представени в табличен и графичен вид (Фигура 83, Таблица 60).

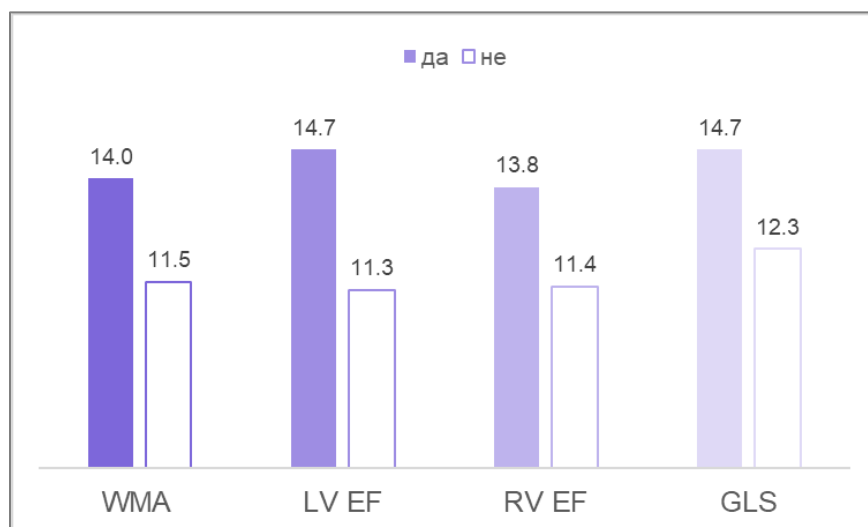
В Таблица 60 е представен сравнителен анализ на средната възраст на децата с и без наличието на определени функционални нарушения в миокарда. За всяка от подгрупите е изчислена средна възраст $\pm$ стандартно отклонение, последвана от t-стойност и p-стойност от независим t-тест на Student.

Таблица 60. Различия по възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда – средни $\pm$ стандартни отклонения, стойност на t-тест на Student и стойност на p

	да	не	Student t-тест	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	t	p
WMA	14,0 $\pm$ 2,9	11,5 $\pm$ 3,7	1,48	0,146
LV EF	14,7 $\pm$ 1,9	11,3 $\pm$ 3,7	2,21	0,033
RV EF	13,8 $\pm$ 3,1	11,4 $\pm$ 3,7	1,53	0,135
GLS	14,7 $\pm$ 1,5	12,3 $\pm$ 3,5	1,12	0,271

Единствено при LV EF се установява статистически значима разлика по възраст между децата с и без функционално нарушение ($p = 0,033$). Средната възраст на децата с понижена LV EF е 14,7 години, което е съществено по-високо от средната възраст в групата без нарушение (11,3 години). Това предполага, че по-големите деца са по-уязвими към нарушена лявокамерна функция, вероятно в контекста на прекарана инфекция, възпаление или структурни промени. При останалите функционални параметри разликите по възраст не достигат статистическа значимост: WMA ($p = 0,146$),

RV EF ($p = 0,135$) и GLS ($p = 0,271$). Въпреки липсата на статистическа значимост, и при трите от тях се наблюдава тенденция към по-висока възраст при децата с функционални увреждания (13,8 - 14,7 години), спрямо групата без нарушения (11,3 – 12,3 години). Това може да отразява латентен възрастов ефект, който не достига прага на значимост поради ограничения брой случаи или вътрешногрупова вариабилност.



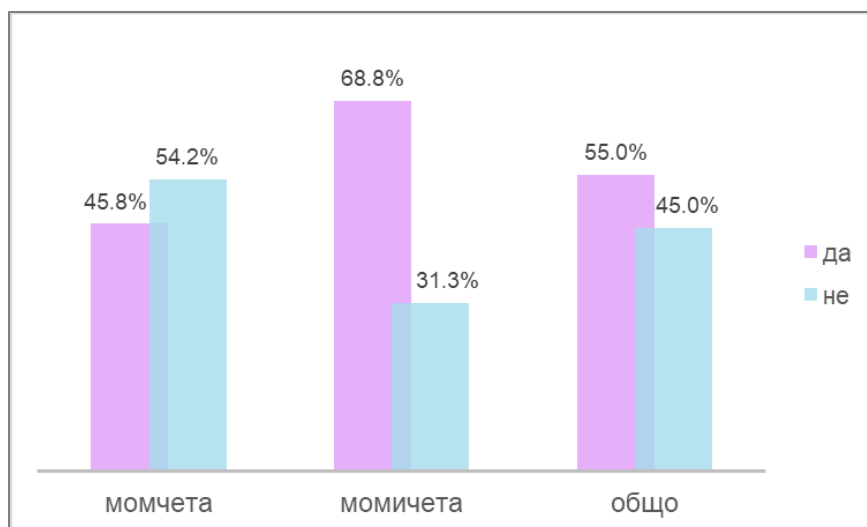
Фигура 83. Сравнение по средна възраст между подгрупите с наличие и отсъствие на функционални промени в миокарда

5.3.6. Мултисистемен инфламаторен синдром (MIS). Сравнение на честотите на структурни и функционални промените в миокарда, в зависимост от наличие/отсъствие на MIS

В Таблица 61 и Фигура 84 са представени честотите на среща на MIS при момчетата и момичетата и общо. Данните разкриват съществени разлики между половете в честотата на това усложнение, което е от ключово значение при оценката на тежестта и риска при деца с постинфекциозно или възпалително засягане. Анализът на общата честота на MIS показва, че се наблюдава при 55.0% от децата в извадката, т.е. повече от всяко второ дете е развило мултисистемен инфламаторен синдром. При момчетата MIS 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 при момичетата, но не се доказва статистически значима разлика по честотата на срещане между момичетата и момчетата ($\chi^2 = 1.22$; $p = 0.270$).

Таблица 61. Честоти (в брой и %) на MIS при момчетата, момичетата и общо

MIS	да		не	
	брой	%	брой	%
момчета	11	45,8	13	54,2
момичета	11	68,8	5	31,3
общо	22	55,0	18	45,0

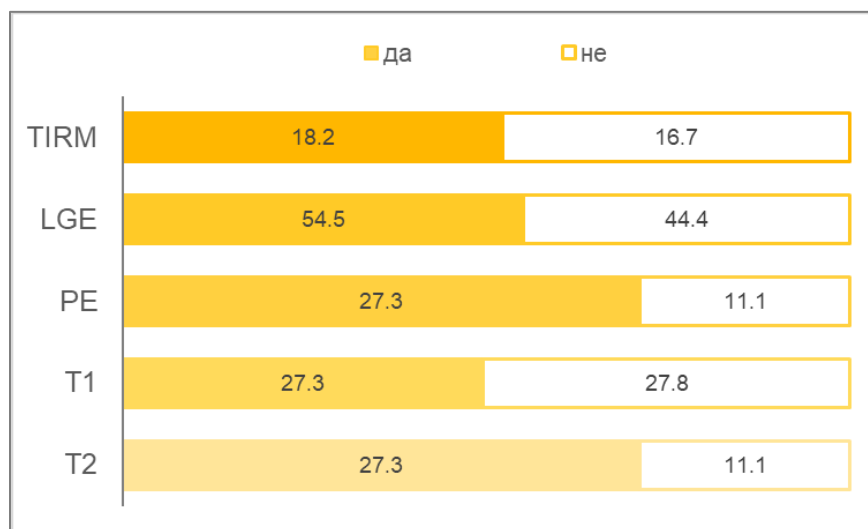


Фигура 84. Сравнение на честотите (в %) на момчетата, момичетата и общо с наличие/отсъствие на MIS

В Таблица 62 и Фигура 85 са представени резултатите от изследваните честотни разпределения на MIS в подгрупите с наличие или отсъствие на различни структурни промени в миокарда. По отношение на зони на едем на TIRM, като индикатор за MIS, не показва съществена разлика между децата с и без MIS – съответно 18,2% и 16,7%, което предполага липса на силна връзка между този маркер и системното засягане. Подобен е и резултатът относно общата група за LGE – честотата на MIS е сходна както при децата с LGE (54,5%), така и при тези без LGE (45,5%). Същото важи и за неискемичния тип. Въпреки липсата на доказана статистическа значимост, някои подтипове на LGE показват интересни тенденции. Искемичният тип на засягане е регистриран само при деца с MIS (9,1%), а не е установен при нито едно дете без синдрома. LGE в папиларните мускули също се наблюдава единствено при пациенти с MIS (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 (27,3%) спрямо тези без (11,1%), което подкрепя природата на проява на синдрома. Сходна тенденция се наблюдава и при повишените стойности на T2 времето за релаксация – 27,3% от децата с удължено T2 са с MIS, докато в групата без синдрома този дял е едва 11,1%. За разлика от това, удълженото T1 не води до разлика в честотата на MIS – стойностите са практически еднакви между подгрупите с и без синдрома (съответно 27,3% и 27,8%). Наблюдаваните зависимости трябва да бъдат интерпретирани с внимание поради липсата на доказана статистическа значимост, поради ограничения размер на някои подгрупи.

Таблица 62. Честоти (в брой и %) на MIS в подгрупите с наличие и осъствие на различните структурни промени в миокарда

MIS		да		не	
		брой	%	брой	%
TIRM	да	4	18,2	3	16,7
	не	18	81,8	15	83,3
LGE	да	12	54,5	8	44,4
ишемичен тип		2	9,1	0	0,0
неишемичен тип		12	54,5	8	44,4
в папиларни мускули		4	18,2	0	0,0
LGE	не	10	45,5	10	55,6
PE	да	6	27,3	2	11,1
	не	16	72,7	16	88,9
T1	да	6	27,3	5	27,8
	не	16	72,7	13	72,2
T2	да	6	27,3	2	11,1
	не	16	72,7	16	88,9



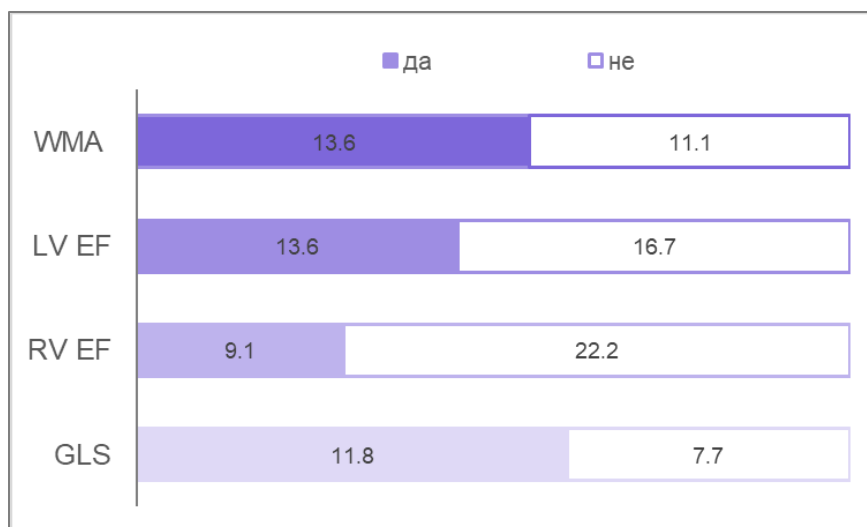
Фигура 85. Сравнение честотите (в %) на MIS в подгрупите с наличие и осъствие на различните структурни промени в миокарда

Изследва се и честотите на функционални промените в зависимост от наличие/отсъствие на MIS като тук също не се доказва статистически значима връзка (Таблица 63, Фигура 86). Анализирани са параметрите WMA, LV EF, RV EF и GLS. Нарушенията в WMA се наблюдават при ограничен брой деца, като честотата на MIS сред тях е 13,6%, в сравнение с 11,1% при децата без WMA. Тази разлика е малка,

но въпреки това се вижда, че дифузните промени при WMA са по-често срещани при деца с MIS (13,6%) спрямо тези без синдрома (5,6%), докато сегментните WMA се установяват само при едно дете без MIS. При децата с намалена левокамерна фракция на изтласкване (LV EF) честотата на MIS е 13,6%, което е съизмеримо с тази при децата с нормална LV EF (16,7%). Това показва липса на съществена връзка между левокамерна дисфункция и проявата на MIS. При децата с намалена RV EF честотата на MIS е по-ниска (9,1%) спрямо тази при децата с нормална RV EF, където тя е 22,2%. По отношение на GLS честотата на MIS сред децата с GLS е 11,8%, спрямо 7,7% останалите. Разликата е минимална и не показва статистическа зависимост. Нито една от разглежданите функционални промени не е ясно и категорично свързана с наличието на MIS. Възможна, но ограничена по значимост връзка се наблюдава при дифузните промени в кинетиката, докато другите параметри не показват последователна връзка. Това предполага, че функционалните нарушения в миокарда могат да съществуват независимо от наличието на MIS и вероятно отразяват отделен механизъм на засягане.

Таблица 63. Честоти (в брой и %) на MIS в подгрупите с наличие и отсъствие на различните функционални промени в миокарда

MIS		да		не	
		брой	%	брой	%
WMA	да	3	13,6	2	11,1
сегментни дифузни		0	0,0	1	5,6
		3	13,6	1	5,6
WMA	не	19	86,4	16	88,9
LV EF	да	3	13,6	3	16,7
	не	19	86,4	15	83,3
RV EF	да	2	9,1	4	22,2
	не	20	90,9	14	77,8
GLS	да	2	11,8	1	7,7
	не	15	88,2	12	92,3



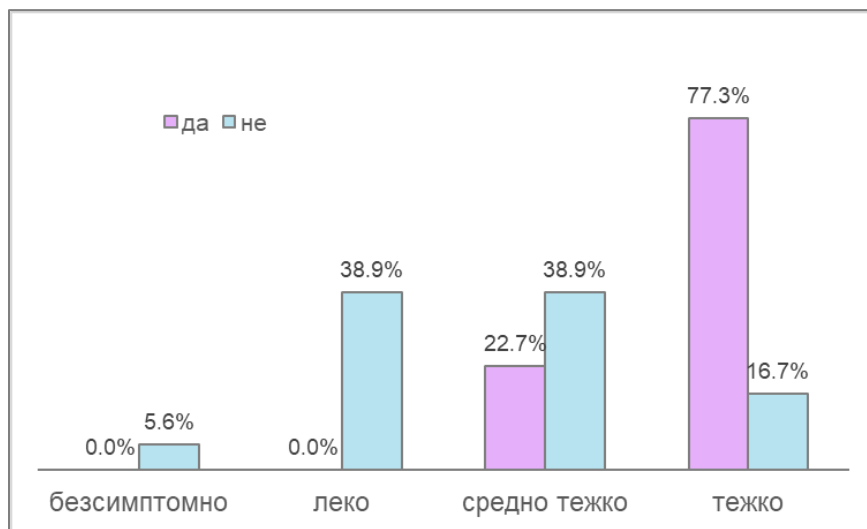
Фигура 86. Сравнение честотите (в %) на MIS в подгрупите с наличие и отсъствие на различните функционални промени в миокарда

MIS и тежест на заболяването

В Таблица 64 и на Фигура 87 е показано разпределението по честота на тежестта на протичане на заболяването при пациентите с и без развитие на MIS. Данните показват ясна и категорична зависимост между тежестта на заболяването и наличието на синдрома. Напълно очакван резултат е, че при пациентите с MIS заболяването е протекло средно тежко и тежко. Всички деца от тази група са проявили изразена симптоматика, като 77,3% са с тежко, а 22,7% — със средно тежко протичане. Това потвърждава клиничното наблюдение, че MIS се характеризира с тежка системна изява, изискваща хоспитализация и мултидисциплинарно лечение. Сред децата с доказан MIS не е регистриран нито един случай на безсимптомно или леко протичане на Ковид-19 инфекцията. В групата на пациентите без развитие на MIS преобладават лека и средна тежка форма на протичане с пропорционално разпределение – 38,9%, тежко при 16,7 % и безсимптомно при 5,6%. Доказа се статистически значима разлика между подгрупите с и без MIS по тежестта на заболяването ($U = 58$; $p < 0.001$). Разликата между двете подгрупи е изразена и клинично значима. Докато при деца с MIS тежката форма е доминираща, при децата без синдрома преобладават по-леките форми, включително и такива без клинична изява.

Таблица 64. Честота (в брой и %) на различните форми на протичане на заболяването при децата с и без MIS

MIS		безсимптомно	леко	средно тежко	тежко
да	брой	0	0	5	17
	%	0,0%	0,0%	22,7%	77,3%
не	брой	1	7	7	3
	%	5,6%	38,9%	38,9%	16,7%



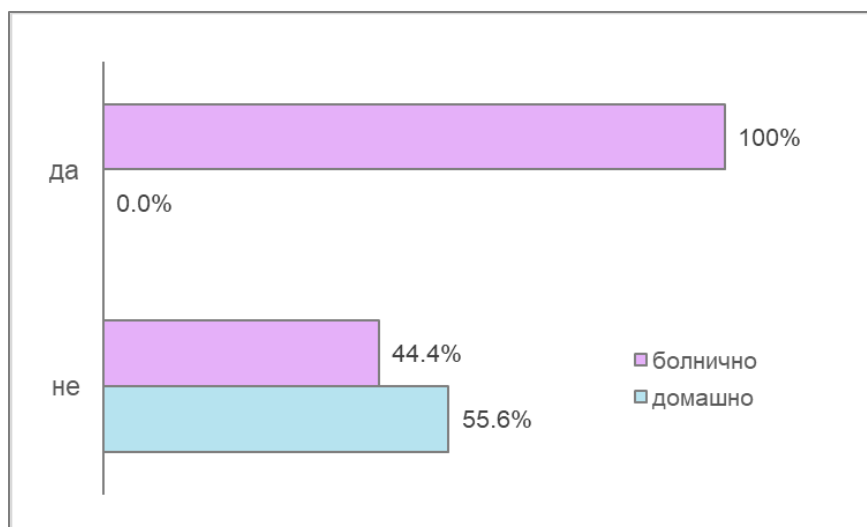
Фигура 87. Разпределение на честотите (в %) на различните форми на протичане на заболяването при децата с и без MIS.

MIS и лечение

В Таблица 65 и Фигура 88 е показано разпределението по честота на вида лечение – болнично и домашно при пациентите с и без развитие на MIS. При всички пациенти с развитие на MIS се е наложило болнично лечение, което е очаквано предвид клиничната картина и засягането на много органи и системи. Разпределението на пациентите без развитие на MIS според вида на лечение е почти пропорционално – 44,4% болнично и 55,6 % домашно. Доказа се статистически значима разлика между подгрупите с и без MIS по тежестта на заболяването ($U = 58$; $p < 0.001$).

Таблица 65. Честота (в брой и %) на децата с болнично и домашно лечение в подгрупите с и без MIS

MIS	болнично		домашно	
	брой	%	брой	%
да	22	100,0%	0	55,6%
не	8	44,4%	10	55,6%



Фигура 88. Разпределение на честотите (в %) на вида лечение при децата с и без MIS.

Данните в литературата за MIS и кардио МРТ находките са противоречиви. Едноцентрови ретроспективни проучвания показват, че макар систолната дисфункция и дилатацията на коронарните артерии почти винаги да се възстановяват в рамките на 3–6 месеца, леки нарушения в диастолната функция, вероятно отразяващи миокардна увреда, персистират при някои пациенти. Barris и съавтори демонстрират персистиращи зони на едем в T2 секвенциите при 44% от пациентите, при които е проведен КМРТ около 6-тия месец след диагностицирането на MIS-C. Едноцентрово ретроспективно проучване на Chakraborty и съавтори, включващо 21 пациенти на възраст под 21 години с MIS-C не открива оток в миокарда при провеждане на КМРТ на 6-тия месец след боледуването. Включените участници са имали повишени нива на тропонин в острата фаза или потисканата левокамерна систолна функция. В пика на заболяването по време на хоспитализацията 95,2% са били с абнормни нива на тропонин и BNP. От ехокардиограма 76,2% са имали левокамерна систолна дисфункция и 9,5% - коронарна ектазия, които са претърпели обратно развитие до 6-тия месец. От проведената КМРТ се установява: дилатирано ляво предсърдие при 23,8%, един пациент (4,8%) с увеличен индекс на краен диастолен обем на лявата камера, трима пациенти (15%) с понижена фракция на изтласкване на лява камера LVEF и трима пациенти със зони на късно гадолинево усилване. Нито един от пациентите не покрива критериите на Lake Louise за миокардит. Един от основните лимитиращи фактори в това проучване е, че не използва параметрични техники за T1 и T2 картиране, което би направило методът по-чувствителен за откриване на промени в миокарда, особено зони повишено водно съдържимо (едем). Освен това се очаква при по-голяма част от пациентите да има обратно развитие на миокардния оток до 6-тия месец, когато е проведено и изследването. Проучване на Уебстър и съавтори, включващо 6 пациенти с MIS-C и 11 пациенти с Ковид-19 инфекция не открива статистически значима разлика в стойностите на T1 и T2 времената за релаксация и фракциите на изтласкване при сравнение с контролна група здрави пациенти. От друга страна, проучването на Aeschlimann и

съавтори, при което КМРТ е проведена в по-острата фаза на заболяването (медиана = 28 дни от началото на заболяването) открива едем при 18% и LGE при 16%.

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 Ковид-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.

Количествени показатели на МРТ промени

В Таблица 66 е представена дескриптивна статистика на броя на засегнатите сегменти от LGE и глобалните T1 и T2 времена за релаксация при момчета и момичета и общо при двата пола. Няма значима разлика на средния брой засегнати сегменти между момчета (3) и момичета (4). Не се доказва и статистически значима разлика в стойностите на глобалните T1 и T2 времена за релаксация.

Средният брой LGE сегменти при момчетата е 3,33 (SD = 2,41), вариращи в интервала от 0 до 10 и стойност на медианата 3. При момичетата обаче средният брой е по-висок – 4,25 (SD = 3,55), с по-широк интервал (от 2 до 17) и големина на медианата 4. Наблюдава се по-широко разпространение на такъв тип промени при момичетата. Коефициентът на вариация (CV) е значително по-висок при момичетата (83,5% спрямо 72,2% при момчетата), което показва по-голяма хетерогенност в степента на засягане при тях. При всички деца средният брой засегнати сегменти е 3,7 (SD = 2,91), с медиана 3,5 и CV от 78,7%, което потвърждава широкото, но вариабилно изразено засягане на миокарда при децата със структурни промени.

Глобалното T1 време при момчетата е със средна стойност 1024,4 ms (SD = 50,4), вариращо в интервала 960,1 – 1156,3 ms, с медиана 1017,1 ms. При момичетата средната стойност е от същия порядък – 1021,74 ms (SD = 56,3), както и големината на медианата (1012,9 ms). Коефициентът на вариация е 5,5% при момичетата и 4,9% при момчетата, което показва ниска дисперсия и относителна хомогенност между децата по отношение на T1-GL. Глобалното T1 време в цялата извадка е 1023,3 ms (SD = 52,1), без изразени полови различия.

Средната стойност за глобалното T2 време при момчетата е 45,4 ms (SD = 4,70), вариращо в интервала 40,0 – 54,2 ms и големина на медианата 43,8 ms. При момичетата то е по-високо – 47,1 ms (SD = 5,52), с медиана 45,9 ms и максимална стойност достигаща до 62,5 ms. Това отразява по-високо и по-разнообразно изразено възпалително засягане при момичетата. Коефициентът на вариация също е по-висок при тях, 11,7% спрямо 10,4% при момчетата, а в общата група стойността е 46,1 ms (SD = 5,05; CV = 11,0%).

Таблица 66. Дескриптивна статистика на броя засегнати сегменти (LGE брой) и глобалното T1 (T1-GL) и T2 (T2-GL) време на релаксация при момчетата, момичетата и общо

показатели	момчета (n = 24)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LGE брой	0	10	3,333	0,49	2,41	72,2	3
T1-GL (ms)	960,1	1156,3	1024,4	10,3	50,4	4,9	1017,1
T2-GL (ms)	40,0	54,2	45,4	0,96	4,70	10,4	43,8
показатели	момичета (n = 16)						
	Min	Max	Mean	Std, Error	Std Dev	CV	Median
LGE брой	2	17	4,25	0,89	3,55	83,5	4
T1-GL (ms)	960,1	1127,3	1021,74	14,1	56,3	5,5	1012,9
T2-GL (ms)	40,5	62,5	47,108	1,38	5,52	11,7	45,9
показатели	общо (n = 40)						
	Min	Max	Mean	Std, Error	Std Dev	CV	Median
LGE брой	0	17	3,7	0,46	2,91	78,7	3,5
T1-GL (ms)	960,1	1156,3	1023,3	8,24	52,1	5,1	1017,1
T2-GL (ms)	40,0	62,5	46,1	0,80	5,05	11,0	45

В Таблица 67 е представена дескриптивна статистика на фракцията на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера и глобалния левокамерен лонгитудинален стрейн* (GLS) при момичета, момчета и общо.

Таблица 67. Дескриптивна статистика на фракцията на изтласкване на лявата (LV EF) и дясната (RV EF) камера и глобалия лонгитудинален стрейн* (GLS) при момчетата, момичетата и общо

показатели	момчета (n = 24)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LV EF %	45	65,3	58,1	0,90	4,42	7,6	58,5
RV EF %	40,1	59,9	50,8	1,18	5,78	11,4	50,9
GLS %	-24,7	-7,6	-20,5	0,90	4,03	-19,7	-21,3
показатели	момичетата (n = 16)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LV EF %	55,3	69,6	60,8	1,08	4,30	7,1	60,3
RV EF %	47,2	60,5	53,1	1,20	4,81	9,0	53,5
GLS %	-26,7	-19,8	-22,4	0,65	2,05	-9,2	-22,1
показатели	общо (n = 40)						
	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
LV EF %	45	69,6	59,2	0,72	4,53	7,6	58,9
RV EF %	40,1	60,5	51,7	0,87	5,47	10,6	51,3
GLS %	-26,7	-7,6	-21,1	0,65	3,58	-16,9	-21,9

За GLS % - n = 20 (момчета), n = 10 (момичетата), n = 40 (общо)

Средната стойност на LV EF е по-ниска при момчетата – 58,1% (SD = 4,42), в сравнение с 60,8% при момичетата (SD = 4,30). Големината на медианата също е по-ниска при момчетата (58,5%) спрямо момичетата (60,3%). Минималната стойност при момчетата достига до 45%, което предполага наличие на съществени функционални увреждания в отделни случаи. Общата средна стойност за групата е 59,2% (SD = 4,53), с вариация в границите на нормата, но с по-голяма хетерогенност при момчетата (CV = 7,6% спрямо 7,1% при момичетата). RV EF също показва по-ниски средни стойности при момчетата – 50,8% (SD = 5,78), спрямо 53,1% при момичетата (SD = 4,81). В общата извадка средната стойност е 51,7% (SD = 5,47), с медиана 51,3% и сравнително висока дисперсия на данните (CV = 10,6%). GLS е изчислен само при част от извадката – 20 момчета и 10 момичета. Средната стойност при момчетата е –20,5% (SD = 4,03) спрямо 22,4% (SD = 2,05) при момичетата. Момчетата показват по-голяма вариабилност в GLS (CV = 19,7%), спрямо 9,2% при момичетата, докато в общата група средният GLS е –21,1% (SD = 3,58), с медиана –21,9%.

Анализът на резултатите относно функционалната оценка на миокарда показва, че момчетата демонстрират по-ниски средни стойности на LV EF, RV EF и GLS, както и по-широк интервал и по-висока дисперсия във всички показатели. Това съответства на по-високи стойности на T1 и T2 времената за реласация и по-голямата честота на симптоматични нарушения, наблюдавана в предходните анализи. Момичетата показват по-добро запазване на камерната функция, с по-високи медиани и по-ниска вариабилност, особено при GLS. Тези данни подкрепят предходните резултати за останалите групи

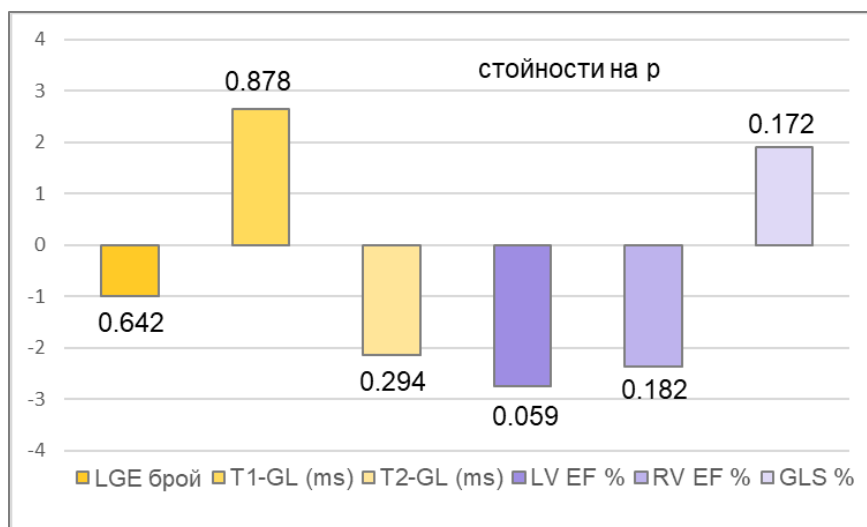
параметри анализирани до момента за по-изразена чувствителност по отношение на функционалните промени при момчетата.

В Таблица 68 и Фигура 89 са представени разликите между момчета и момичета по количествените показатели на структурните и функционалните промени в миокарда. При фракцията на изтласкване на лявата камера, стойностите на p са близо до нивото на значимост.

Разликата по отношение на броя LGE между половете не е статистически значима ($U = 345$; $p = 0,642$). По отношение на T1-GL, разликата между половете също е минимална (2.63 ms в полза на момчетата) и без статистическа значимост ($p = 0,878$), което отразява хомогенност между половете по този показател на структурно и функционално засягане. T2-GL също не показва значима разлика ($U = 366,5$; $p = 0,294$), въпреки леко по-високите стойности при момичетата. При LV EF се установява тенденция към статистическа значимост с разлика от 2,75% за момичетата; $t = 1,95$; $p = 0,059$. Това потвърждава наблюдението за по-добре съхранена левокамерна функция при момичетата, макар резултатът да не достига прага на значимост ($p < 0,05$). Разликите при RV EF и GLS също не са статистически значими ($p = 0,182$ и $p = 0,172$, съответно). Въпреки че някои от разликите не достигат статистическа значимост, се очертават постоянни тенденции, при които момичетата демонстрират по-високи стойности на левокамерна и деснокамерна функция и по-ниска дисперсия, особено в GLS и T2. Най-близо до значимост е разликата в LV EF ($p = 0,059$), което предполага възможна поло-зависима уязвимост на миокарда, особено при момчетата, каквато тенденция се наблюдава и по-нагоре.

Таблица 68. Разлика между момчетата и момичетата по количествените показатели на структурните и функционални промени в миокарда. За LGE брой и T2-GL е използван теста на Mann-Whitney, а за останалите - Student t-тест

	разлика между средните	стойност на теста	стойност на p
LGE брой	-1,00	345	0,642
T1-GL (ms)	2,63	0,155	0,878
T2-GL (ms)	-2,15	366,5	0,294
LV EF %	-2,75	1,95	0,059
RV EF %	-2,38	1,36	0,182
GLS %	1,91	1,40	0,172



Фигура 89. Сравнение между момчетата и момичетата по количествените показатели на структурните и функционални промени в миокарда – стойности на p

В Таблица 69 са представени стойностите на корелационния коефициент на Пийрсън (r) и съответните p -стойности за връзките между основните количествени показатели на структурните и функционалните промени в миокарда: брой LGE-сегменти, глобални стойности на T1 и T2 (T1-GL и T2-GL), левокамерна и деснокамерна фракция на изтласкване (LV EF и RV EF), и глобален надлъжен стрейн (GLS). Анализът на резултатите показва няколко значими корелации. T1-GL е в силна отрицателна корелация с LV EF ($r = -0,559$, $p < 0,001$) и в положителна корелация с GLS ($r = 0,561$, $p = 0,001$), което показва, че по-високите T1 стойности са свързани с намалена систолна функция и нарушен стрейн. T2-GL също корелира с GLS ($r = 0,413$, $p = 0,023$), което показва, че структурните и функционални нарушения на миокарда са свързани с левокамерна дисфункция. GLS е в силна отрицателна корелация с LV EF ($r = -0,713$, $p < 0,001$) и умерена отрицателна корелация с RV EF ($r = -0,452$, $p = 0,012$). За разлика от това, броят на LGE не показва значима връзка с нито един от функционалните показатели (всички $p > 0,6$), включително с LV EF ($r = -0,054$, $p = 0,740$) и GLS ($r = -0,004$, $p = 0,984$).

Таблица 70 допълва анализа чрез моделиране на линейни зависимости между избрани структурни и функционални показатели. Най-силните и статистически значими зависимости се наблюдават в два основни модела. Първият е зависимостта на GLS като функция на LV EF, където моделът показва висок коефициент на детерминация ($r^2 = 0,508$), с $F = 28,9$ и $p < 0,001$. Това потвърждава, че повече от 50% от вариацията в GLS може да се обясни с LV EF, което отразява силната зависимост между двете измервания на систолна функция. Вторият модел е зависимостта на T1-GL като функция на LV EF ($r^2 = 0,312$, $p < 0,001$) и на GLS ($r^2 = 0,315$, $p = 0,001$), където и в двата случая се установява модел с умерено добра обяснителна способност, като T1-GL нараства при влошаване на функциите (по-нисък EF, по-малко негативен GLS). За разлика от това, регресионните модели, включващи броя на LGE като предиктор, не показват значима прогностична стойност, като LV EF от LGE брой статистиката показва $r^2 = 0,003$ и $p = 0,740$, а при GLS от LGE брой: $r^2 < 0,001$ и $p = 0,984$. Тези

резултати потвърждават и корелационния анализ, според който параметърът LGE-брой няма ясна връзка с функционалните показатели в настоящата кохорта.

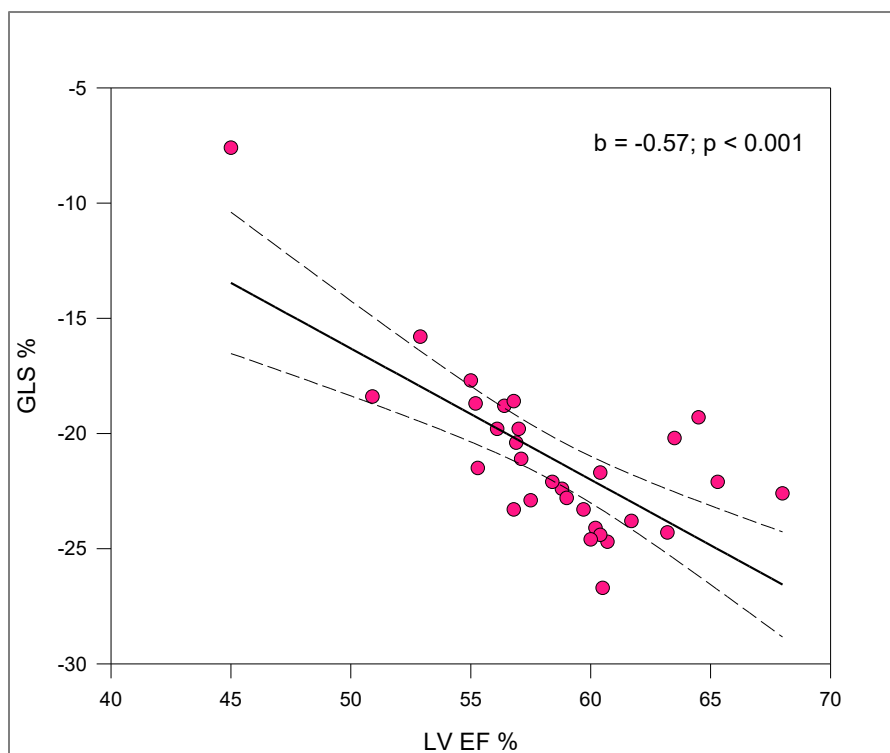
Таблица 69. Корелация (коефициент на Pearson и стойности на p) между количествените показатели на структурните и функционални нарушения на миокарда

	LGE брой	T1-GL	T2-GL	LV EF	RV EF	GLS
	стойности на p					
LGE брой	-	0,396	0,703	0,740	0,068	0,984
T1-GL	-0,138	-	0,001	<0,001	0,199	0,001
T2-GL	0,062	0,507	-	0,039	0,639	0,023
LV EF	-0,054	-0,559	-0,328	-	0,015	<0,001
RV EF	-0,291	-0,207	0,077	0,384	-	0,012
GLS	-0,004	0,561	0,413	-0,713	-0,452	-
	стойности на коефициентите на корелация					

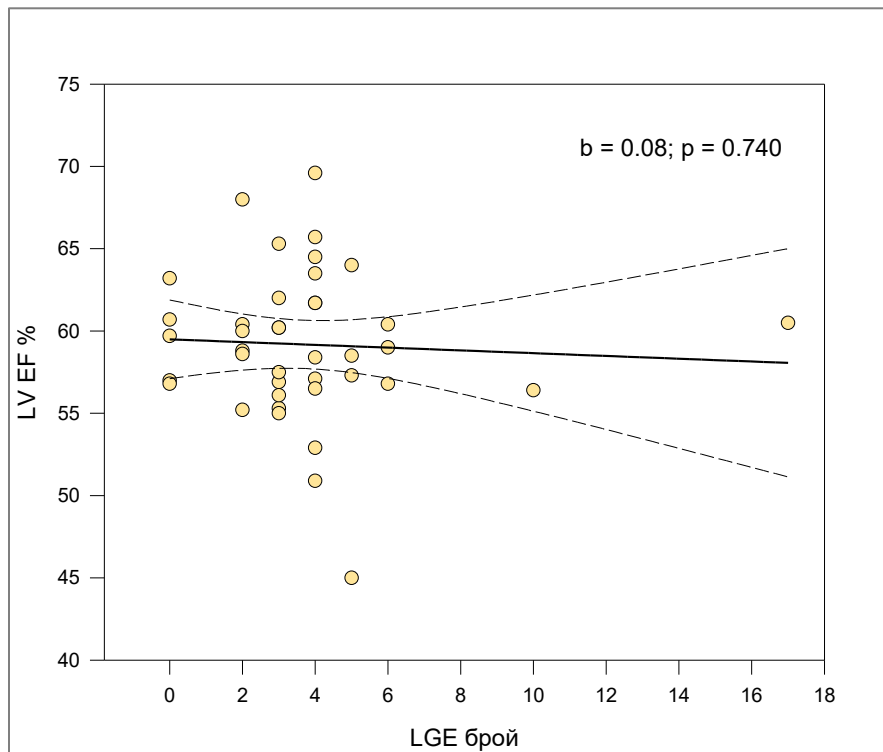
Таблица 70. Резултати от линейния регресионен анализ – коефициент на детерминация (r^2), коефициенти на уравнението на регресия, стойност на F и стойност на p

	r^2	коеф, на регресия		стойност на F	стойност на p
		a	b		
GLS от LV EF	0,508	12,2	-0,57	28,9	<0,001
LV EF от LGE брой	0,003	59,5	-0,08	0,11	0,740
GLS от LGE брой	<0,001	-21,1	-0,004	<0,001	0,984
T1-GL от LV EF	0,312	1404,3	-6,44	17,3	<0,001
T1-GL от GLS	0,315	1202,4	8,10	12,9	0,001

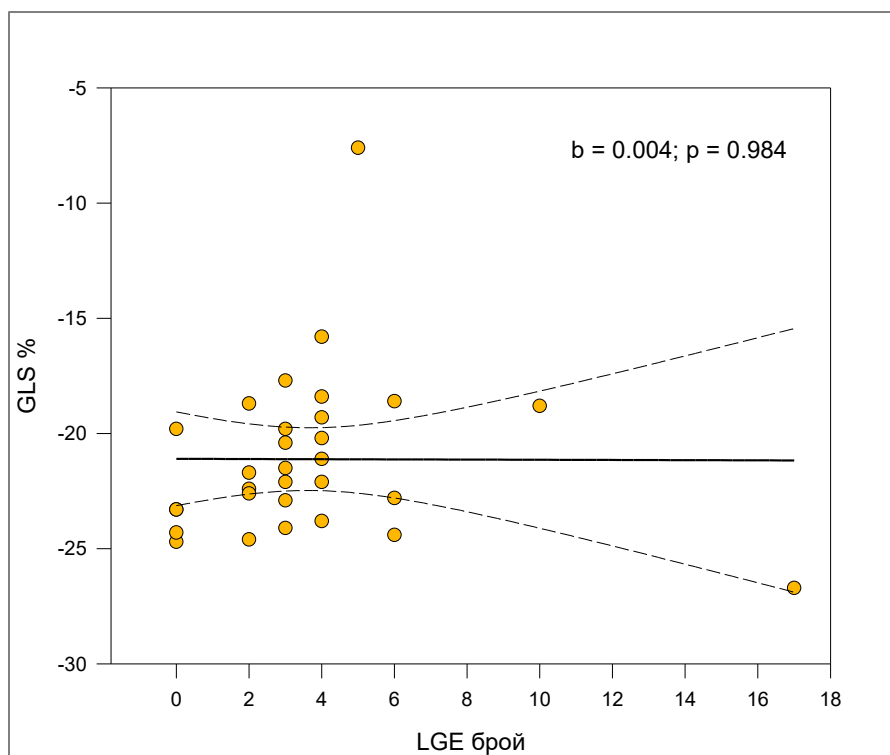
Данните от корелационния и регресионния анализ показват, че T1-GL, T2-GL и особено LV EF и GLS са тясно свързани помежду си, отразявайки общия функционален статус на миокарда. Структурните и функционални промени на миокарда, определени чрез T1 и T2, показват зависимост от функционалните показатели, докато параметърът брой LGE не показва предиктивна стойност. Това подчертава ограниченията на количествения LGE анализ сам по себе си, без отчитане на локализация, обем и контекст на увреждането.



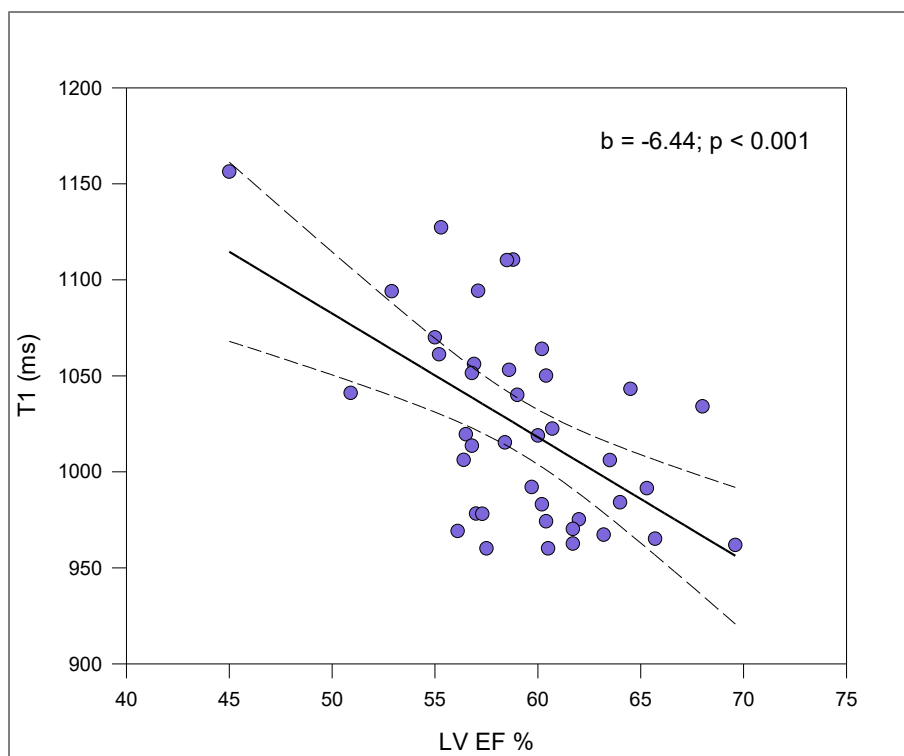
Фигура 90. Зависимост на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) от фракцията на изтласкване на лявата камера (LV EF)



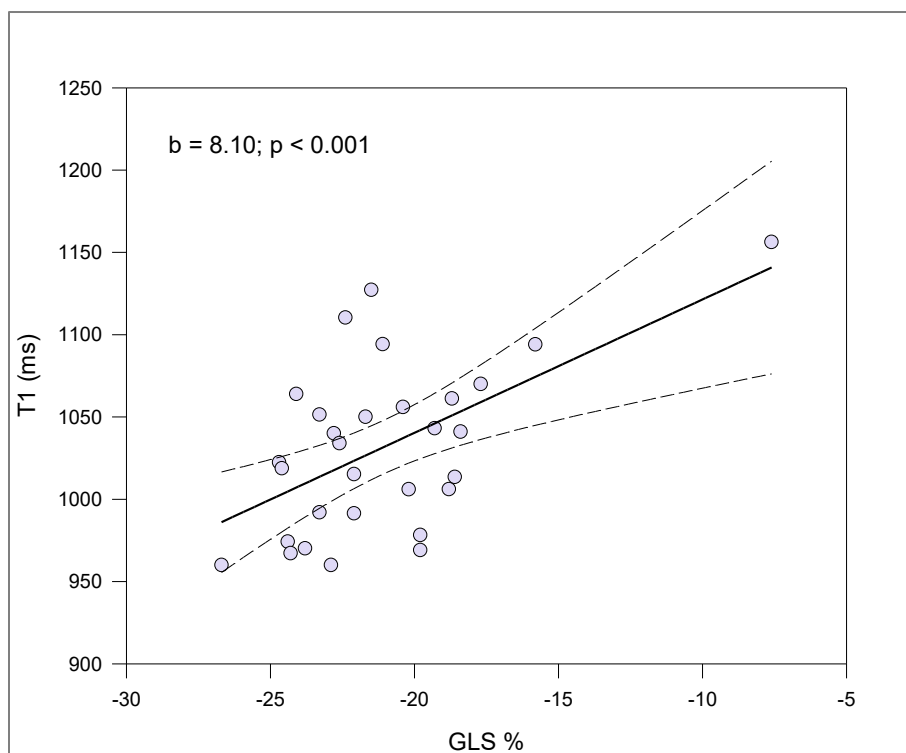
Фигура 91. Зависимост на фракцията на изтласкване на лявата камера (LV EF) от броя на засегнатите сегменти (LGE брой)



Фигура 92. Зависимост на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) от броя на засегнатите сегменти (LGE брой)

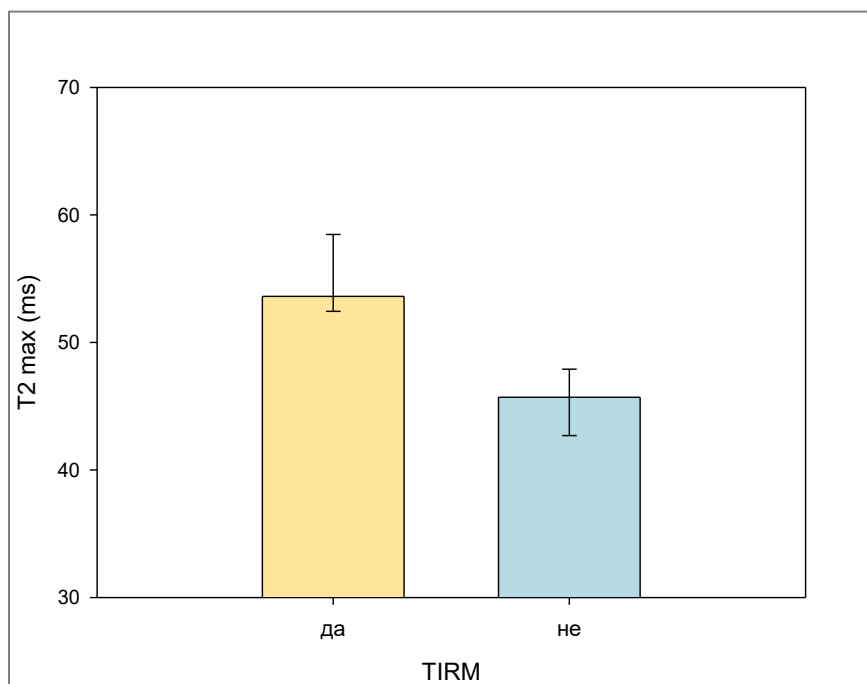


Фигура 93. Зависимост на глобалното T1 време на релаксация от фракцията на изтласкване на лявата камера (LV EF)



Фигура 94. Зависимост на глобалното T1 време на релаксация от глобалния лонгитудинален стрейн

Чувствителност и специфичност на T1 и T2 времена на релаксация



Фигура 95. Сравнение между подгрупите с и без TIRM по максималната стойност на T2 време на релаксация

Медианата на групата със силни сигнали на TIRM е 53,6 ms, а тези без – 45,7 ms .Тестът на Mann-Whitney доказва разлика между двете групи ($U = 29$; $p < 0.001$).

Таблица 71 представя разпределението на децата с абнормално високо максимално T2 време на релаксация в подгрупите с и без силни сигнали на TIRM, което служи като маркер за възпалителна активност в миокарда. Данните са представени по полов признак и обобщено за цялата извадка. При момчетата, всички случаи с TIRM ($n = 2$) са съпроводени с абнормално повишено T2 време (100%), докато сред момчетата без TIRM само 27,3% ($n = 6$) имат такива повишени стойности. От петте момичета с TIRM, само при две (40,0%) T2 стойности са абнормални. При всички деца с TIRM, честотата на повишено максимално T2 време е значимо по-висока (57,1%) спрямо децата без TIRM (18,2%). Резултатите от статистическият анализ показват, че TIRM е надежден индикатор, особено при момчетата, където е налице пълно съвпадение между TIRM и абнормално T2 време. При момичетата зависимостта е по-слаба, но нормалните T2 стойности при всички пациенти без TIRM подкрепят валидността на TIRM като индиректен маркер. Тези резултати подчертават потенциала на комбинираната оценка на TIRM и T2 за възпалителната активност.

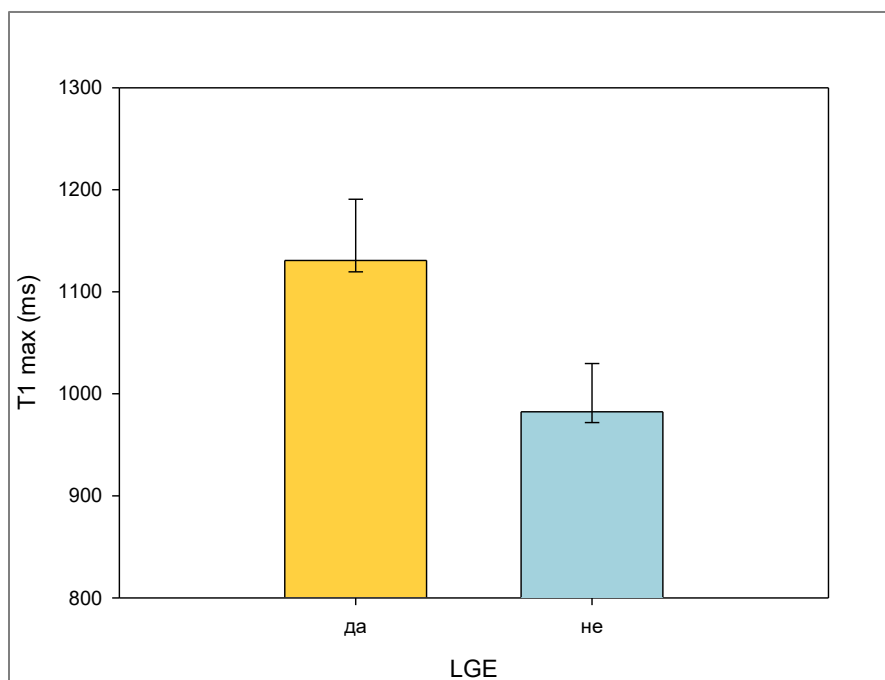
Таблица 71. Разпределение на честотите с абнормални и нормални стойности на максималното T2 време на релаксация в подгрупите с и без TIRM при момчетата, момичетата и общо

	TIRM	да		не	
		брой	%	брой	%
момчета	да	2	100	0	0,0
	не	6	27,3	16	72,7
момичета	да	2	40,0	3	60,0
	не	0	0,0	11	100
общо	да	4	57,1	3	42,9
	не	6	18,2	27	81,8

Общо за всички деца:

Чувствителност 57,1% - 95% доверителен интервал 18,4% - 90,1%

Специфичност 81,8% - 95% доверителен интервал 64,5% - 93,0%



Фигура 96. Сравнение между подгрупите с и без LGE по максималната стойност на T1 време на релаксация

Медианата на групата с LGE е 1130.8 ms, а тези без – 982.3 ms Тестът на Mann-Whitney доказва разлика между двете групи ($U = 13$; $p < 0.001$).

Таблица 72 представя разпределението на децата с абнормално повишено максимално T1 време на релаксация в зависимост от наличието или отсъствието на LGE. Данните са групирани по пол и обобщено за цялата извадка. При момчетата връзката между наличието на LGE и повишено T1 време е изключително изразена. Всички 12 момчета с LGE са с абнормално T1 време (100% съвпадение), докато сред момчетата без LGE само 2 (16,7%) имат повишено T1, а останалите 10 (83,3%) са с нормални стойности. Това показва, че LGE при момчетата почти винаги се съпровожда с T1 промени. При момичетата връзката също е отчетлива, макар и не абсолютна. От 8 момичета с LGE, 6 (75,0%) имат абнормално повишено T1 време. Сред момичетата без LGE няма нито един случай на повишено T1 (0,0%), което отново показва, че при липса на LGE свързана находка няма и удължено T1 време, подкрепяйки чувствителността на този показател. В обобщената група от всички деца с LGE, 90,0% (18 от 20) имат повишено максимално T1 време, докато сред тези без LGE едва 10,0% (2 от 20) са с такава находка. Разпределението е огледално симетрично – 90% с T1 абнормност при LGE позитивни, и 90% с нормално T1 при LGE негативни деца, което силно подкрепя връзката между наличието на LGE и удълженото T1 време.

Таблица 72. Разпределение на честотите с абнормални и нормални стойности на максималното T1 време на релаксация в подгрупите с и без LGE

	LGE	да		не	
		брой	%	брой	%
момчета	да	12	100	0	0,0
	не	2	16,7	10	83,3
момичета	да	6	75,0	2	25,0
	не	0	0,0	8	100
общо	да	18	90,0	2	10,0
	не	2	10,0	18	90,0

Общо за всички деца:

Чувствителност 90,0% - 95% доверителен интервал 63,3% - 98,8%

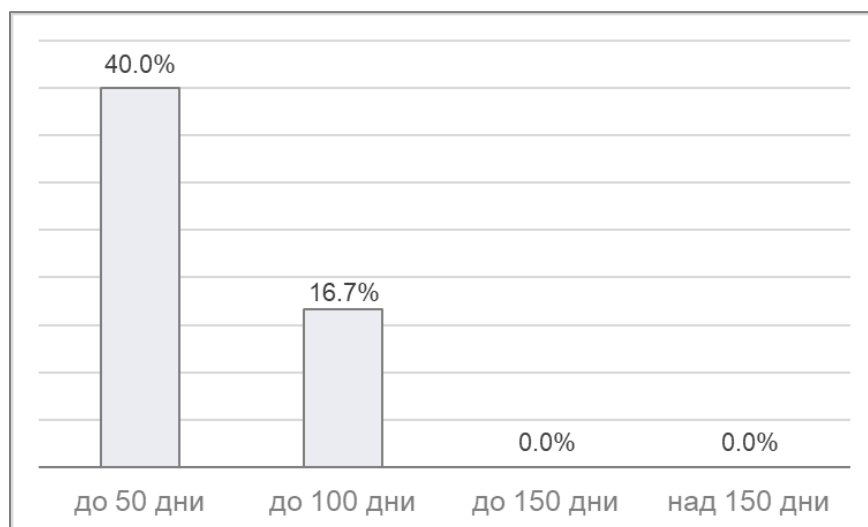
Специфичност 90,0% - 95% доверителен интервал 63,3% - 98,8%

Едем на TIRM образите – интервал

В Таблица 73 е представена честотата на пациентите с едем (възрастни и деца), установен на TIRM секвенциите, разделени на подгрупи в зависимост от интервала на наблюдение в дни. Пациентите с наличие на едем на миокарда преобладават при провеждане на изследването в първите 50 дни след доказана Ковид-19 инфекция – 40% и постепенно намаляват като до 100-ния ден са 16,7%, а в подгрупата на пациентите изследвани до 150 и повече дни зони на едем не се идентифицират. Тези резултати са очаквани, както при случаите на миокардит с друга генеза. Проучвания на MPT протоколи за откриване на едем при миокардит, потвърждават, че методът е най-чувствителен в първите дни от клиничната изява – 7-14. През първите дни на вирусния миокардит има директно увреждане на кардиомиоцитите, придружено от оток, некроза и в зависимост от тежестта регионална или дори глобална контрактилна дисфункция. Сърдечната тъкан обикновено се изчиства от вируса в рамките на 5 дни, но въпреки това реактивното възпаление може да продължи няколко седмици. При неусложнено заболяване има пълно тъканно и функционално възстановяване в рамките на 3 до 4 седмици, докато по-тежката некроза на заболяването води до формиране на цикатрикс.

Таблица 73. Честота (в брой и %) на пациентите с TIRM едем, разделени на подгрупи в зависимост от интервала на наблюдение (в дни)

интервал	брой пациенти	TIRM едем	
		брой	%
до 50 дни	15	6	40,0%
до 100 дни	6	1	16,7%
до 150 дни	5	0	0,0%
над 150 дни	13	0	0,0%



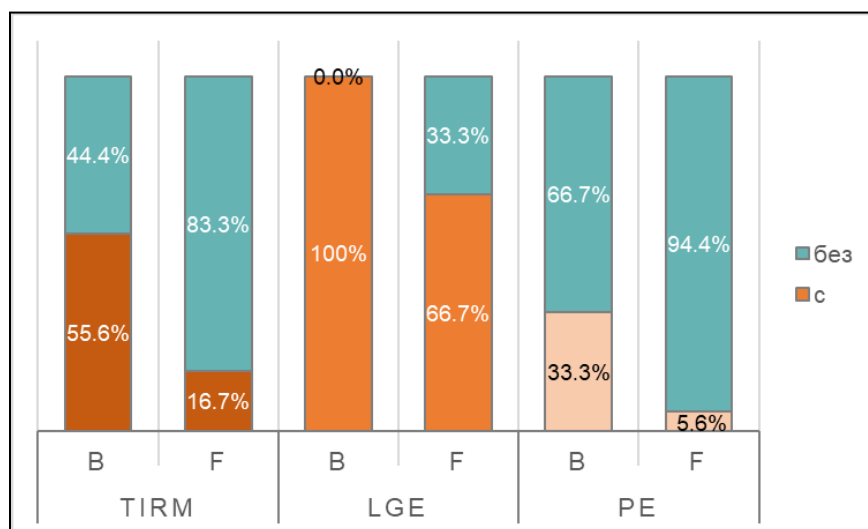
Фигура 97. Намаляване на честотата (в %) на пациентите с TIRM едем с интервала на наблюдение

4. Проследяване

18 от всички пациенти с установени миокардни промени бяха проследени 6 месеца след първоначалното MPT изследване. На Таблица 74 и Фигура 98 е представена началната честота на установените структурни промени на миокарда и честотата им при проследяване на пациентите. Зони на едем на TIRM образите се установяват при 10 пациента (55,6%), докато при проследяването персистират само при 3 (30%). Късно усилване е налично при всички 18 пациенти при първоначалното изследване, докато при контролното изследване персистира при малко над половината - 12 (66,7 %). Перикарден излив е установен при 6 от пациентите при първото изследване като персистира само при 1 пациент при контролното. Направен е McNemar's Test за сравняване на честоти на свързани по двойки данни. Доказа се намаляване с времето на честотата на едем на TIRM образите ($\chi^2 = 5.14$; $p = 0.023$) и LGE ($\chi^2 = 4.17$; $p = 0.041$). Честотата на срещане на перикарде излив също намалява, но не може да се докаже статистически поради малкия брой случаи ($\chi^2 = 3.20$; $p = 0.074$).

Таблица 74. Начална честота (в брой и %) на установените структурни промени на миокарда и честота (в брой и %) при проследяване на пациентите с нарушения

n = 18	начална честота		честота при проследяване			
			персистира		липсва	
	брой	%	брой	%	брой	%
TIRM	10	55,6%	3	30,0%	7	70,0%
LGE	18	100%	12	66,7%	6	33,3%
PE	6	33,3%	1	16,7%	5	83,3%



Фигура 98. Разпределение на честотите (в %) на структурните промени в началото (B) и при проследяване (F) на пациентите

На Таблица 75 е представена дескриптивна статистика на максимални T1 и T2 времена за релаксация и фракция на изтласкване на лява и дясна камера при първоначалното и при проследяващото изследване. Средната стойност на T1 max спада от 1155,9 ms (SD = 35,9) до 1086,0 ms (SD = 49,7) при проследяването. Това намаление се съпровожда с увеличение на коефициента на вариация (CV от 3,1% на 4,6%), но като цяло отразява намаляване на интерстициалните промени. Стойността на медианата също намалява (от 1143,3 ms до 1070,0 ms), което потвърждава тенденцията за цялостно подобрене. Максималното T2 време, като маркер за миокарден оток, показва значимо намаление – от 56,1 ms (SD = 7,2) до 49,4 ms (SD = 2,9). Освен средната стойност, ясно се понижава и коефициента на вариация (от 12,9% на 5,8%), което показва не само намаляване на отока, но и по-хомогенен възстановителен отговор сред пациентите. Медианата също се понижава (от 54,6 до 48,9 ms), което подчертава клиничната значимост на наблюдаваната промяна.

Функционалната оценка на лявата камера показва значително подобрене – средната LV EF нараства от 53,6% до 60,4%, със съответно намаление в SD (от 9,3 до 5,3) и CV (от 17,3% на 8.7%).

Минималната стойност в началото (24,4%) свидетелства за наличие на сериозна дисфункция при отделни пациенти, която при проследяване се възстановява. Нарастването на стойността на медианата (от 57,1% до 59,6%) потвърждава, че подобрението обхваща по-голямата част от групата. Аналогично подобрение се наблюдава и при фракцията на изтласкване на дясна камера, където средната стойност се повишава от 46,9 (SD = 10,5) до 51,6% (SD = 5,0). Коефициентът на вариация намалява повече от два пъти (от 22,5% на 9,7%), което показва стабилизиране и нормализиране на деснокамерната функция. Медианата се увеличава от 49,0% на 50,2%, а минималната стойност при проследяване (45,9%) е значително по-висока от изходната (21,0%).

Резултатите от проследяването показват ясна положителна динамика във всички изследвани структурни и функционални показатели. Намаляването 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. Тези промени подсказват, че при подходящо лечение или в резултат на отзвучаване на възпалителните промени, е възможно значително и системно подобрение както в тъканната структура, така и във функцията на миокарда.

Таблица 75. Дескриптивна статистика на T1 и T2 максимални времена на релаксация и фракция на изтласкване на лявата и дясната камера в началото (b) и при проследяване на пациентите (f)

n = 18	min	max	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	SD	CV	Me
T1 max b	1115,7	1227	1155,9	8,5	35,9	3,1	1143,3
T1 max f	1032,8	1189,4	1086,0	11,7	49,7	4,6	1070,0
T2 max b	44,6	72,8	56,1	1,71	7,2	12,9	54,6
T2 max f	45,1	55,2	49,4	0,67	2,9	5,8	48,9
LV EF b	24,4	62,7	53,6	2,19	9,3	17,3	57,1
LV EF f	53,7	75,8	60,4	1,24	5,3	8,7	59,6
RV EF b	21	60,5	46,9	2,48	10,5	22,5	49,0
RV EF f	45,9	64,9	51,6	1,18	5,0	9,7	50,2

В Таблица 76 са представени разликите между началните стойности на количествените показателни и тези при проследяване на пациентите. По всички показатели се доказаха достоверни различия. Анализът на резултатите във връзка с проследяването на пациентите показва статистически достоверни промени в основни структурни и функционални параметри на миокарда. Максималното T1 време на релаксация значително намалява при проследяване, със средна разлика от 70 ms ($t = 5.58$, $p < 0.001$). Това намаление отразява намаляване на интерстициалните промени в миокарда и представлява както статистически, така и клинично значим ефект. Подобна динамика се наблюдава и при T2 максималното време на релаксация, което също показва съществено понижение – средно с 6,62 процентни пункта ($t = 4,85$, $p < 0,001$). Това е показателно за намаляване на миокардния оток и е в съответствие с отзвучаването на възпалителната активност. На фона на наблюдаваното структурното

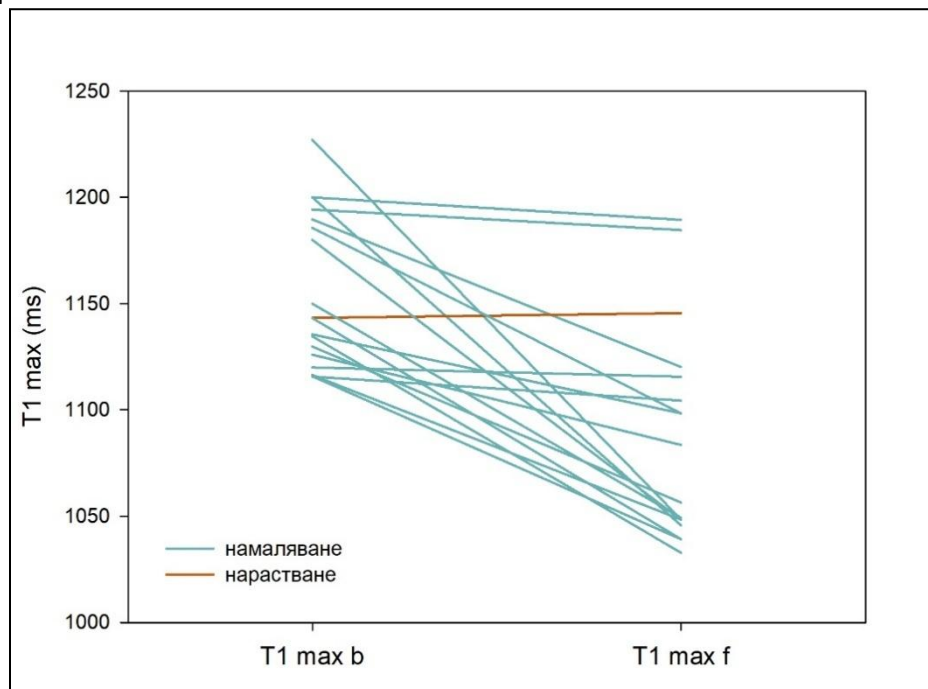
подобрение се отчита и подобрение на миокардната функция. LV EF се увеличава средно с 6,73 процентни пункта ($t = 3,02$, $p = 0,008$), което отразява възстановяване на систолната функция на лявата камера. Макар и в по-малка степен, подобрение се наблюдава и при деснокамерната фракция на изтласкване, която се повишава с 1,25 пункта ($Z = 2,42$, $p = 0,014$), като разпределението на стойностите налага използване на непараметричния тест на Wilcoxon.

Тези резултати потвърждават значимата клинична динамика при проследяване – както по отношение на регресията на тъканните промени, така и по отношение на функционалното възстановяване на сърдечната дейност. Данните подчертават потенциала за обратимост на миокардните увреждания при навременно откриване и подходящ терапевтичен подход и стратегия.

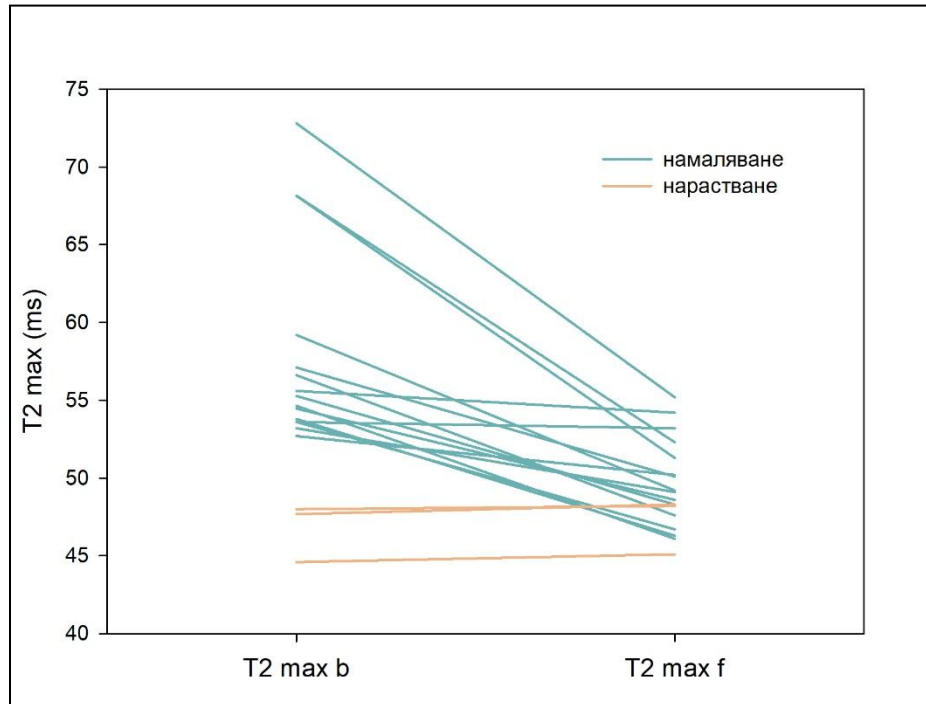
Таблица 76. Разлика между началните стойности на количествените показатели и тези при проследяване на пациентите; стойност на чифтния тест на Student (за T1 max, T2 max и LV EF) и тест на Wilcoxon; стойност на p

показатели	разлика между средните	стойност на теста	стойност на p
T1 max	70,0 ↓	5,58	< 0,001
T2 max	6,62 ↓	4,85	< 0,001
LV EF	6,73 ↑	3,02	0,008
RV EF	1,25 ↑	2,42	0,014

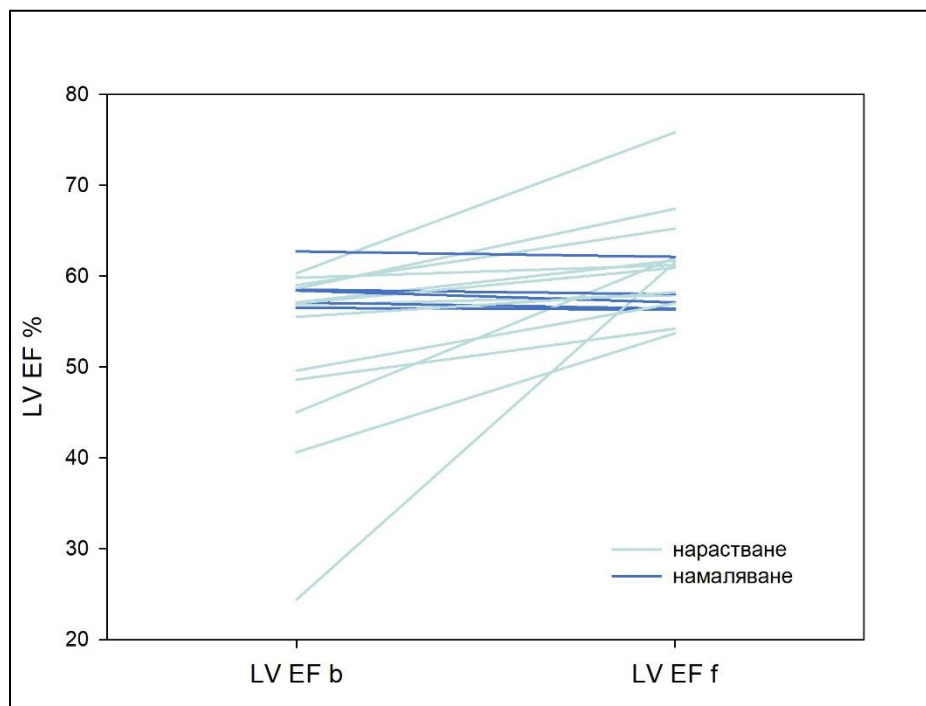
Промените в динамиката на максималните T1 и T2 времена за релаксация и фракциите на изтласкване на лява и дясна камера са представени графично на Фигура 99, Фигура 100, Фигура 101 и Фигура 102.



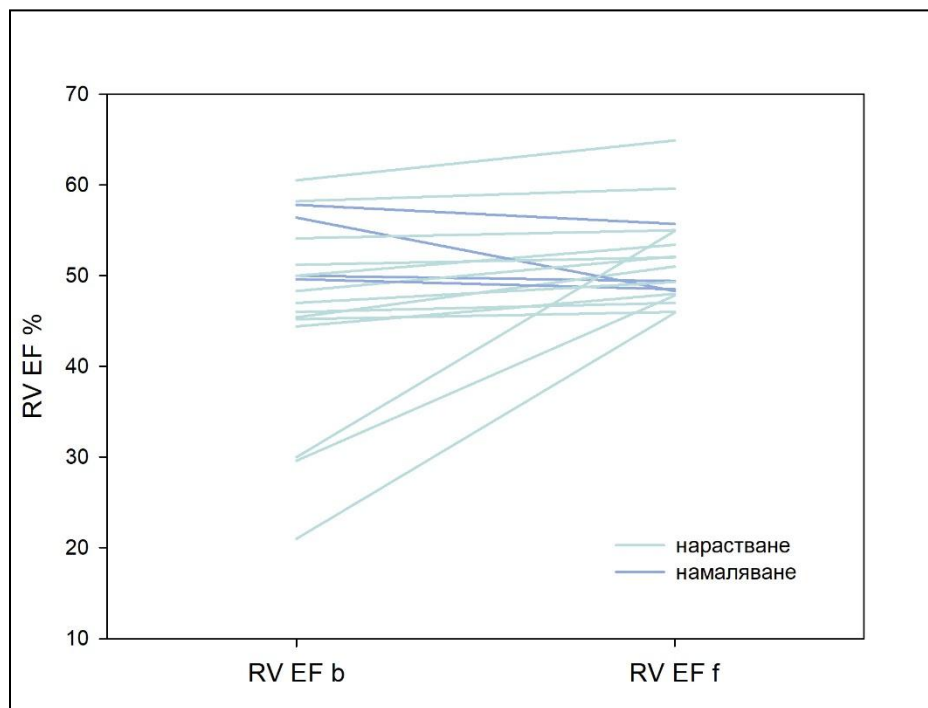
Фигура 99. Промяна в стойностите на максималното T1 време на релаксация при проследяване на пациентите



Фигура 100. Промяна в стойностите на максималното T2 време на релаксация при проследяване на пациентите



Фигура 101. Промяна във фракцията на изтласкване на лявата камера при проследяване на пациентите



Фигура 102. Промяна във фракцията на изтласкване на дясната камера при проследяване на пациентите

Въпреки тенденцията към понижаване на стойностите на T1 и T2 времената за релаксация при 6 от пациентите T1 времето все още беше леко над горната граница на нормата в отделни сегменти от миокарда, а при 5 от пациентите T2 времето беше леко завишено. При всички тях обаче, стойностите бяха по ниски от първоначалното изследване. По-високите стойности на T1 времето, особено в съчетание с късно усилване биха могли да се обяснят с развитие на фиброза в зоните на предходно миокардно възпаление, докато по-високите T2 времена са в полза на все още персистиране на активен възпалителен процес. Интересно е да се отбележи, че всички 5 участника с по-високи стойности на T2 времената съобщават и за все още персистиране на сърдечни оплаквания на 6-тия месец. При всички тях функцията на двете камери беше напълно възстановена. Тези резултати, макар и в ограничена малка група показват, че персистирането на сърдечни симптоми дълго след прекарана Ковид-19 инфекция може поне от части да се обясни с леко хронично възпаление в миокарда, при липса на значителни функционални нарушения.

Аналогични резултати се съобщават и в проучване на Puntmann и сътр. В това проучване е включена избрана популация от участници, прекарали Ковид-19, без предходни сърдечно заболяване и без значими придружаващи заболявания. Проведено е първоначално МРТ изследване средно 109 дни след преболедуване, по време на провеждането на което 73% от участниците съобщават за сърдечни симптоми. Средно 329 дни след преболедуването е проведено контролно изследване, при

което 57% от участниците са имали персистиращи сърдечни симптоми. При първоначалното изследване участниците показват по-високи стойности на T1 и T2 картирането, по-често перикардно засягане и по-голяма честота на неискемичен тип късно усилване в сравнение с контролната група. Тези находки са били значително по-изразени при участниците със сърдечни симптоми. Въпреки че според авторите тежестта на тези промени е като цяло лека и не е свързана с тежко структурно сърдечно засягане, те успяват да докажат подобрене при проследяването на пациентите. В цялата кохорта се наблюдава намаляване на стойностите на T1 и T2 времената за релаксация. Въпреки това, T2 времето остава с по-високи стойности в подгрупата с персистиращи сърдечни симптоми. Заключение на авторите е, че образните резултати показват, че миокардното възпаление след Ковид-19 може да е общ патофизиологичен механизъм сред всички индивиди, независимо от степента на изява на сърдечни симптоми. Основният патологичен механизъм за увеличеното водно съдържание в миокарда остава неясен на този етап и може да е свързан с промени в съдовата, клетъчната или интерстициалната пропускливост, но е малко вероятно да се обясни с директно увреждане/некроза на кардиомиоцитите, както се смята за основния механизъм при класическия вирусен миокардит.

V. Заключение

В обобщение, в настоящата кохорта от индивиди преобладават 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. Въпреки това наблюдавахме и случаи с тежки структурни и функционални изменения след прекарана Ковид-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 Ковид-19 асоциираните сърдечни промени.

VI. Изводи

1. Референтни стойности на времената на релаксация: Въз основа на изследване с 1.5 T MPT 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 по-големи 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 Ковид-19 инфекция: Най-често срещаните сърдечни промени при пациенти след Ковид-19 инфекция са с неischemичен характер – наличие на едем на миокарда и/или късно гадолиниевото 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. Ischemичен 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), ischemични 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 (AH) е най-често срещаният съпътстващ фактор във всички патологични подгрупи и се асоциира с ischemични 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 – исхемичен 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 Ковид-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.

VII. Приноси

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

XIII. Публикации и научни съобщения по темата на дисертацията

Публикации по дисертацията:

1. Genova K, Partenova A (2021) Cardiac magnetic resonance imaging for assessment of the myocardial involvement in COVID-19. Bulgarian Cardiology 27(1): 22-30. <https://doi.org/10.3897/bgcardio.27.e63791>.
2. Partenova A, Genova K. Myocardial damage in COVID-19 – role of cardiomagnetic resonance tomography. Рентгенология и радиология, 2021, LX: 123-131.
3. Partenova A, Genova K. Combined myocardial damage in a patient with Covid-19 infection. Спешна медицина 2021/24/2.

Доклади и участия във форуми с научни съобщения, съдържащи материал от дисертацията:

1. Първа научна конференция „COVID-19 през 20-21” - Неинвазивна диагностика на сърцето при COVID-19.
2. Шеста национална педиатрична конференция “Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст” - Кардио МРТ за оценка на промените в миокарда при деца в хода на COVID-19.
3. Втора научна конференция „COVID-19 през 20-22” с тема „Оценка на миокардната увреда в хода на COVID-19 - роля на Кардио МРТ”.