

بررسی چند سیستمی، قلبی-کلیوی بیماری پست کووید-19

خلاصه

پاتوفیزیولوژی و مسیر سندرم پست کووید 2019 نامشخص است. برای روشن شدن درگیری چند سیستمی، ما یک مطالعه کوهورت آینده نگر را شامل بیمارانی که با COVID-19 در بیمارستان بستری شده بودند انجام دادیم (شناسه ClinicalTrials.gov NCT04403607). طی این مطالعه بیومارکرهای سریال خون، الکتروکاردیوگرافی دیجیتال و نتایج گزارش شده توسط بیمار در بیمارستان و در 28 تا 60 روز پس از ترخیص زمانی که تصویربرداری چند سیستمی با استفاده از توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه با آنژیوگرافی ریوی و کرونری و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلبی-کلیوی عمل آمد. نتایج بالینی طولانی مدت با استفاده از پرونده الکترونیک سلامت ارزیابی شد. در مقایسه با گروه کنترل ($n = 29$)، در 28 تا 60 روز پس از ترخیص، افراد مبتلا به COVID-19 ($n = 159$ ؛ میانگین سنی، 55 سال؛ 43٪ زن) شواهد پایداری از درگیری قلبی-کلیه و فعال شدن مسیر هموستاز داشتند. احتمال ایجاد میوکاردیت در 21 بیمار (13٪) "بسیار محتمل"، در 65 بیمار (41٪) "محتمل"، در 56 بیمار (35٪) "بعید" و در 17 نفر (11٪) "عدم وجود" بود. در بررسی 28 تا 60 روز پس از ترخیص بیماران نتایج زیر حاصل شد:

کیفیت زندگی مرتبط با سلامت بدتر (امتیاز EQ-5D-5L 0.77 (0.23) در مقابل 0.87 (0.20))

اضطراب و افسردگی (PHQ-4 نمره کل 3.59 (3.71) در مقابل 1.28 (2.67))

ظرفیت ورزش هوازی منعکس شده توسط حداکثر استفاده از اکسیژن پیش بینی شده (20.0 (7.6) در مقابل 29.5 (8.0) ml/kg/min) (همه $P < 0.01$).

در طول پیگیری (میانگین، 450 روز)، 24 بیمار (15٪) و دو نفر از گروه کنترل (7٪) فوت کردند یا مجدداً در بیمارستان بستری شدند و 108 (68٪) بیمار و هفت (26٪) نفر از گروه کنترل مراقبت های ثانویه سرپایی دریافت کردند ($P = 0.017$). مسیر بیماری بیماران پس از بستری شدن در بیمارستان با COVID-19 شامل ناهنجاری های چند سیستمی و اختلالاتی است که می تواند منجر به افزایش قابل توجه تقاضا برای خدمات مراقبت های بهداشتی در آینده شود.

هسته مطالعه

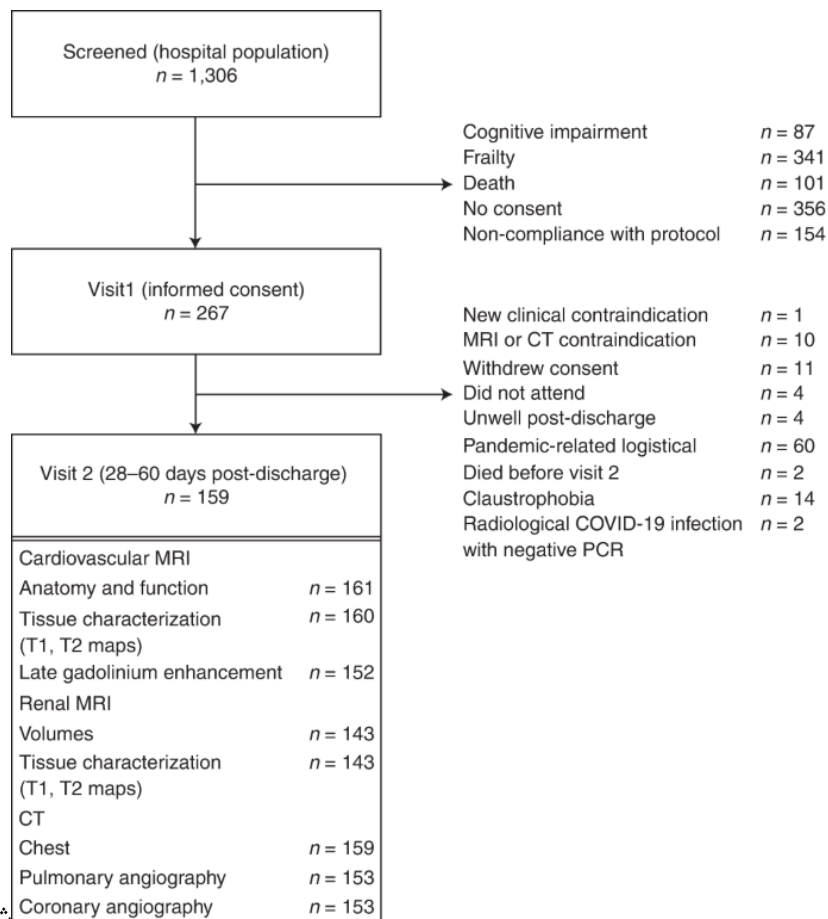
خود گزارش دهی و مطالعات جمعیتی در مورد مسیر بیماری پست کووید-19 نشان داده است که علائم باقیمانده، مانند خستگی، تنگی نفس و عدم تحمل ورزش، شایع هستند و به طور بالقوه منجر به افزایش تقاضا برای خدمات بهداشتی و درمانی در آغاز همه‌گیری کووید-19 شد. مطالعات بالینی فاقد ارزیابی آینده‌نگر از پاتوژن بیماری و/یا وضعیت سلامتی بودند و بیماران را به‌طور انتخابی فراخوانی می‌کردند و سوگیری انتخاب را معرفی می‌کردند. مطالعات آینده‌نگر کمی گزارش شده‌اند و تصویربرداری چند سیستمی با نتایج بالینی و کنترل‌های مجدد اخیر وجود ندارد. بیماری از قبل موجود، انتساب استنباط‌های علی را در COVID-19 پیچیده می‌کند که باعث می‌شود پاتوفیزیولوژی و اهمیت بالینی سندرم‌های پس از COVID-19 نامشخص باقی بماند.

پاتوژن عامل التهاب چند عضوی در COVID-19 ممکن است شامل تهاجم مستقیم ویروس از طریق اتصال آنزیم مبدل آنژیوتانسین 2 (ACE2)، التهاب قلبی-کلیوی، اختلال عملکرد اندوتلیال، آنژیوپاتی میکروواسکولار ترومبوتیک، کاردیومیوپاتی استرسی و دارو باشد. این مکانیسم‌های متمایز، زیرگروه‌هایی را با درگیری چند عضوی در COVID-19 تعریف می‌کنند. میوکاردیت ممکن است باعث عوارض و مرگ و میر طولانی مدت در این بیماران شود. مطالعات قلبی با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلبی عروقی (MRI) در COVID-19، ویژگی‌های تصویربرداری التهاب میوکارد را در 27 تا 60٪ از بیماران گزارش کرده است. این مطالعات قابل اعتماد نبودند زیرا شامل انتخاب مورد بر اساس افزایش تروپونین و فراخوان گذشته‌نگر بودند. فقدان تصویربرداری از شریان کرونر نیز محدودیتی برای نسبت دادن علت آسیب میوکارد است که مستعد سوگیری تشخیصی می‌شود.

بر اساس تروپیسیم قلبی عروقی سندرم حاد تنفسی کروناویروس 2 (SARS-CoV-2)، ابتدا فرض کردیم که مسیر بیماری سندرم‌های پس از کووید-19 شامل فعال شدن مسیر هموستاتیک و التهاب سیستمیک در طول دوره نقاهت است. دوم، اینکه درگیری قلبی-کلیوی با بیماری قلبی عروقی از قبل موجود مرتبط است. و سوم اینکه میوکاردیت پس از COVID-19 با اختلالات مداوم در وضعیت سلامتی، از جمله بهزیستی جسمی و روانی و نتایج بالینی مرتبط است. ما مکانیسم‌های بیماری را با استفاده از تصویربرداری چند سیستمی، نشانگرهای زیستی و تغییرات آنها در کوتاه‌مدت (کمتر از 3 ماه) و میان مدت (12 تا 18 ماه) بررسی کردیم. وضعیت سلامت و عملکرد جسمی و روانی به صورت سریالی با استفاده از عوارض گزارش شده معتبر توسط بیمار ثبت شد و نتایج بالینی و استفاده از مراقبت‌های بهداشتی به واسطه پرونده الکترونیک سلامت ارزیابی شد.

نتایج

در مجموع، 1306 بیمار بین 22 می 2020 تا 16 مارس 2021 غربالگری شدند و 267 بیمار رضایت آگاهانه کتبی ارائه کردند. نمودار جریان در شکل 1 نشان داده شده است، و نمونه موارد بالینی در شکل های داده های توسعه یافته ارائه شده است.



شکل 1.

این روش‌ها شامل غربالگری بیماران بستری در بیمارستان 19 بود که با یک نتیجه مثبت PCR برای SARS-CoV-2 در سواب نازوفارنکس تعریف شده بود و سپس رضایت آگاهانه کتبی دریافت شد. جمعیت مورد تجزیه و تحلیل با یک نتیجه PCR مثبت تعریف می‌شود. تحقیقات سریال در بیمارستان یا اوایل پس از ترخیص (ویزیت 1) آغاز شد و سپس در ارتباط با تصویربرداری چند عضوی در 28 تا 60 روز پس از ترخیص (ویزیت 2) تکرار شد. پیگیری بالینی به طور متوسط 450 ± 88 روز ادامه یافت. (محدوده، 290–627 روز) پس از ترخیص.

در مجموع، 159 بیمار در 28 تا 60 روز پس از آخرین روز مراقبت بیمارستانی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی آنها 55 سال بود، 139 نفر (87٪) سفیدپوست، 14 نفر (9٪) آسیایی، چهار نفر (3٪) عرب، دو نفر (1٪) سیاه پوست، 69 نفر (43٪) زن، 74 نفر (46٪) سابقه بیماری قلبی عروقی یا درمان داشتند، 61 نفر

40 درصد) در بالاترین پنجگ محرومیت اجتماعی و 36 نفر (23 درصد) کارکنان مراقبت های بهداشتی بودند (جدول 1 و جداول تکمیلی 1 و 2). نمرات شدت بیماری بالینی در جدول 1 توضیح داده شده است. 22 بیمار (15٪) در طول بستری شدن، رادیولوژی قفسه سینه نرمال داشتند. دو نفر (1.2٪) قبل از بستری شدن در بیمارستان یک دوز واحد از واکسن SARS-CoV-2 دریافت کرده بودند (جدول تکمیلی 3). در رابطه با درمان کووید-19، 109 نفر (69٪) اکسیژن، 89 نفر (56٪) استروئید، 42 نفر (26٪) درمان دارویی ضد ویروسی، 31 نفر (20٪) حمایت تنفسی غیرتهاجمی و 14 نفر تهویه تهاجمی (9٪) دریافت کردند.

	COVID-19 <i>n</i> = 159	Controls <i>n</i> = 29	Myocarditis					<i>P</i> value ^a
			<i>P</i> value	Not present	Unlikely	Probable	Very likely	
				<i>n</i> = 17 (11%)	<i>n</i> = 56 (35%)	<i>n</i> = 65 (41%)	<i>n</i> = 21 (13%)	
Demographic								
Age ± s.d., years	54.5 ± 11.9	57.3 ± 9.6	0.373	56.9 ± 11.4	55.1 ± 13.3	53.1 ± 11.4	54.9 ± 10.1	0.525
Male sex, <i>n</i> (%)	90 (56.6)	18 (62.1)	0.685	13 (76.5)	35 (62.5)	33 (50.8)	9 (42.9)	0.115
Female sex, <i>n</i> (%)	69 (43.4)	11 (37.9)		4 (23.5)	21 (37.5)	32 (49.2)	12 (57.1)	
Most deprived SIMD quintile (Q1), <i>n</i> (%)	61 (40.4)	5 (17.9)	0.032	4 (25.0)	20 (37.0)	25 (41.0)	12 (60.0)	0.178
Healthcare worker, <i>n</i> (%)	36 (22.6)	5 (17.9)	0.804	1 (5.9)	10 (17.9)	18 (27.7)	7 (33.3)	0.121
Ethnicity, <i>n</i> (%)								
White	139 (87.4%)	26 (89.7%)	0.694	16 (94.1%)	51 (91.1%)	54 (83.1%)	18 (85.7%)	0.848
Asian	14 (8.8%)	3 (10.3%)		1 (5.9%)	3 (5.4%)	8 (12.3%)	2 (9.5%)	
Other	6 (3.8%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	2 (3.6%)	3 (4.6%)	1 (4.8%)	
Presenting characteristics, mean (s.d.)								
Body mass index, kg m ⁻²	30.5 (7.1)	30.7 (5.0)	0.554	30.9 (5.6)	29.6 (5.8)	31.1 (8.7)	30.6 (6.4)	0.829
Heart rate, bpm	95 (19)	69 (15)	<0.001	98 (19)	94 (20)	95 (16)	94 (25)	0.586
Systolic blood pressure, mmHg	129 (20)	142 (19)	0.003	122 (24)	135 (18)	126 (20)	124 (17)	0.139
Diastolic blood pressure, mmHg	77 (13)	82 (16)	0.058	74 (13)	79 (12)	77 (13)	74 (12)	0.458
Peripheral oxygen saturation, %	93 (7)	97 (2)	<0.001	91 (10)	94 (5)	94 (6)	94 (9)	0.758
Respiratory rate, minutes	24 (12)	14 (4)	<0.001	23 (5)	23 (11)	25 (16)	21 (6)	0.312
WHO clinical severity score, <i>n</i> (%)								
No evidence of infection	0 (0.0)	29 (100.0)	<0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.101
Hospitalized, no oxygen therapy	50 (31.4)	0 (0.0)		3 (17.6)	17 (30.4)	24 (36.9)	6 (28.6)	
Oxygen therapy by mask or nasal prongs	74 (46.5)	0 (0.0)		8 (47.1)	30 (53.6)	28 (43.1)	8 (38.1)	
Non-invasive ventilation	20 (12.6)	0 (0.0)		4 (23.5)	7 (12.5)	8 (12.3)	1 (4.8)	
Mechanical ventilation	5 (3.1)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	2 (9.5)	
Ventilation with organ support	10 (6.3)	0 (0.0)		2 (11.8)	2 (3.6)	2 (3.1)	4 (19.0)	
COVID-19 diagnosis, <i>n</i> (%)								
PCR test	159 (100)	0 (0.0)	<0.001	17 (100.0)	56 (100.0)	65 (100)	21 (100)	1.000
Nosocomial	7 (4.4)	0 (0.0)	0.598	0 (0.0)	4 (7.1)	3 (4.6)	0 (0.0)	0.666
Antibody test ^b	0 (0.0)	29 (100)	<0.001					
Radiology, chest radiograph or CT scan, <i>n</i> (%)								
Typical features of COVID-19	109 (74.7)	–		12 (75.0)	40 (78.4)	41 (68.3)	16 (84.2)	0.024
Atypical features of COVID-19	11 (7.5)	–		2 (12.5)	3 (5.9)	4 (6.7)	2 (10.5)	
Unlikely	4 (2.7)	–		2 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (5.3)	
Normal	22 (15.1)	–		0 (0.0)	8 (15.7)	14 (23.3)	0 (0.0)	
Acute COVID-19 therapy, <i>n</i> (%)								
Oxygen	109 (68.6)	–		14 (82.4)	39 (69.6)	41 (63.1)	15 (71.4)	0.509
Steroid	89 (56.0)	–		12 (70.6)	31 (55.4)	36 (55.4)	10 (47.6)	0.557
Antiviral	42 (26.4)	–		9 (52.9)	15 (26.8)	14 (21.5)	4 (19.0)	0.075
Non-invasive respiratory support	31 (19.5)	–		5 (29)	9 (16.1)	11 (16.9)	6 (28.6)	0.386
Intensive care	24 (15.1)	–		5 (29.4)	5 (8.9)	8 (12.3)	6 (28.6)	0.048
Invasive ventilation	14 (8.8)	–		2 (11.8)	1 (1.8)	5 (7.7)	6 (28.6)	0.004
Intravenous inotrope	7 (4.4)	–		1 (5.9)	2 (3.6)	1 (1.5)	3 (14.3%)	0.092
Cardiovascular history, <i>n</i> (%)								
Cardiovascular disease and/or treatment	74 (46.5)	14 (48.3)	1.000	8 (47.1)	29 (51.8)	26 (40.0)	11 (52.4)	0.560
Risk scores, mean (s.d.)								
ISARIC4C in-hospital mortality risk, %	12.1 (10.6)	6.9 (8.4)	0.003	14.0 (10.7)	13.2 (11.4)	10.4 (9.4)	12.8 (11.7)	0.426
Q-Risk 3, 10-year cardiovascular risk, %	13.5 (11.1)	13.1 (10.0)	0.984	12.5 (7.9)	15.5 (12.8)	12.0 (9.7)	14.3 (13.1)	0.724
Charlson Comorbidity Index	1.9 (1.8)	1.5 (1.2)	0.412	1.7 (1.9)	2.1 (2.0)	1.9 (1.8)	1.6 (1.2)	0.793
Laboratory results, index admission								
Initial hemoglobin, mean (s.d.), g/L	141 (16)	143 (12)	0.655	142 (15)	140 (17)	140 (15)	143 (16)	0.624
Initial platelet count, mean (s.d.), ×10⁹/L	237 (94)	259 (58)	0.006	264 (137)	217 (75)	244 (93)	248 (95)	0.344
Initial lymphocyte count, mean (s.d.), ×10⁹/L	1.5 (4.7)	1.9 (0.6)	<0.001	1.0 (0.5)	1.1 (0.5)	2.1 (7.3)	1.4 (0.6)	0.215
Peak D-dimer, mean (s.d.), ng/ml	1,740 (5,439)	311 (303)	0.026	2,022 (4,159)	916 (2,132)	1,754 (6,648)	3,127 (7,431)	0.881
Minimum eGFR, ml/min/1.73 m ²	82 (27)	78 (29)	0.799	80 (27)	85 (23)	84 (26)	69 (37)	0.454
AKI, <i>n</i> (%)	20 (14)	0 (0.0)	1.000	3 (19)	2 (4)	9(16)	6 (33)	0.008
Peak high-sensitivity troponin I, median (IQR), ng/L	4.0 (3.0, 13.0)	4.0 (4.0, 4.0)	0.358	6.0 (4.0, 10.0)	4.0 (3.0, 10.0)	4.0 (3.0, 9.0)	30.0 (3.5, 83.8)	0.158
Peak ferritin, mean (s.d.), mg/L	360 (182, 864)	118 (69, 166)	<0.001	454 (184, 835)	359 (212, 1,082)	332 (159, 692)	562 (198, 1,860)	0.441
Peak CRP, median (IQR), mg/L	104 (37, 181)	2 (1, 5)	<0.001	130 (77, 180)	107 (45, 164)	91 (35, 181)	121 (17, 350)	0.584
HbA1c, mean mmol/mol Hb, %	48 (18)	44 (22)	0.020	57 (32)	50 (18)	45 (14)	45 (19)	0.100
Initial albumin, mean, g/L	34 (5)	40 (5)	<0.001	32 (5)	35 (4)	34 (6)	35 (5)	0.273
Timelines								
Hospitalized, <i>n</i> (%)	143 (90)	3 (10)	<0.001	16 (94)	53 (95)	54 (83)	20 (95)	0.162
Duration of admission, median (IQR), days	5 (3, 11)	–	–	5 (4, 12)	5 (2, 10)	6 (3, 10)	4 (2, 29)	0.822
Symptom onset to primary outcome, median (IQR), days	65 (20)	–	–	66 (13)	62 (15)	65 (18)	73 (38)	0.850

جدول 1.

مقایسه با گروه کنترل

29 بیمار کنترل با سن، جنس، قومیت و عوامل خطر قلبی عروقی مشابه، طی یک ویزیت منفرد بین 13 آوریل و 2 ژوئیه 2021 تحت روش های تحقیقاتی مشابه قرار گرفتند. ویژگی های آنها در جدول 1 توضیح داده شده است. بیماران مبتلا به کووید-19 در مقایسه با گروه شاهد در هنگام ثبت نام، تفاوت های چند سیستمی در بیماری حاد داشتند.

کارمندان خدمات درمانی

36 نفر (23٪) کارکنان مراقبت های بهداشتی بودند. در مقایسه با کارکنان غیربهداشتی، کارکنان مراقبت های بهداشتی جوان تر بودند (میانگین سنی (s.d.)، 51 (9) سال در مقابل 55 (13) سال؛ $P = 0.013$) و اغلب زن (26 نفر (72.2٪) در مقابل 43 (35.0٪)؛ $P < 0.001$) و از قومیت غیرسفید (8 نفر (22.2٪) در مقابل 12 نفر (9.8٪)؛ $P = 0.043$) بوده اند. آنها در صد خطر قلبی عروقی 10 ساله کمتری داشتند (8.1٪ (7.9) در مقابل 14.9 (11.4)؛ $P = 0.004$) و شاخص Charlson Comorbidity Index کمتر (1.4) (1.6) در مقابل 2.0 (1.9)؛ $P = 0.3 = 0$) داشتند.

بررسی های چند سیستمی: مقایسه با کنترل ها

در بیماران بستری شده با COVID-19، در مقایسه با گروه شاهد، تصویربرداری قلب، ریه و کلیه، الکتروکاردیوگرافی و بیومارکرهای چند سیستمی چندین ناهنجاری پایدار را نشان داد (جدول 2).

	COVID-19 n = 159	Controls n = 29	P value	Myocarditis				P value ^a
				Not present n = 17 (11%)	Unlikely n = 56 (35%)	Probable n = 65 (41%)	Very likely n = 21 (13%)	
ECG n (%), admission (n = 150)								
Myocarditis criteria	31 (20.7)	0 (0)	0.003	3 (17.6)	9 (16.7)	13 (22.4)	6 (28.6)	0.646
Premature ventricular contraction	3 (1.9)	0 (0)	1.000	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0.013
ECG n (%), enrollment (n = 147)								
Myocarditis criteria	47 (32.0)	0 (0)	<0.001	3 (21.4)	16 (30.2)	20 (32.3)	8 (44.4)	0.586
Premature ventricular contraction	1 (0.6)	0 (0)	1.000	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.591
ECG n (%), 28-60 days post-discharge (n = 143)								
Myocarditis criteria	33 (23.1)	0 (0)	0.002	2 (14.3)	10 (20.4)	14 (23.3)	7 (35.0)	0.546
Premature ventricular contraction	2 (1.3)	0 (0)	1.000	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0.220
CT chest 28-60 days post-discharge								
Ground glass opacity and/or consolidation, n (%)	70 (44.6)	1 (4.2)	<0.001	10 (66.7)	26 (46.4)	24 (36.9)	10 (47.6)	0.201
Reticulation and/or architectural distortion, n (%)	47 (29.9)	1 (4.2)	0.006	6 (40.0)	15 (26.8)	18 (27.7)	8 (38.1)	0.600
Pulmonary arterial thrombus, n (%)	5 (3.3)	0 (0.0)	1.000	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.1)	1 (5.3)	0.905
Visual estimate of % of total lung area abnormal, mean (s.d.)	14.3 (19.0)	0.1 (0.5)	<0.001	19.3 (22.5)	12.7 (17.6)	12.3 (17.5)	21.1 (23.4)	0.286
CT coronary angiogram 28-60 days post-discharge								
FFR _{CT} , patient-level (all coronary arteries)								
Minimum FFR_{CT}, mean (s.d.)	0.80 (0.10)	0.84 (0.09)	0.006	0.82 (0.08)	0.79 (0.11)	0.81 (0.09)	0.76 (0.13)	0.541
Cardiovascular MRI 28-60 days post-discharge								
LV end-diastolic volume index, mean (s.d.), ml/m ²	75.9 (17.0)	73.9 (18.7)	0.326	77.2 (17.9)	74.1 (16.6)	77.4 (17.1)	75.2 (17.7)	0.881
LV end-systolic volume index, mean (s.d.), ml/m²	35.3 (12.8)	30.2 (13.7)	0.012	34.6 (11.1)	33.7 (11.7)	36.3 (14.2)	36.6 (12.4)	0.815
LV ejection fraction, mean (s.d.), %	54.1 (9.7)	60.4 (9.3)	<0.001	54.8 (9.8)	55.1 (10.1)	54.0 (8.6)	51.3 (11.5)	0.433
LV ejection fraction reduced, males <48%, n (%)	19 (21.3)	2 (12.5)	0.518	2 (15.4)	6 (17.1)	8 (24.2)	3 (33.3)	0.665
LV ejection fraction reduced, females <51%, n (%)	12 (17.6)	0 (0.0)	0.346	1 (25.0)	0 (0.0)	6 (18.8)	5 (41.7)	0.012
LV mass index, mean (s.d.), g/m²	91.8 (25.6)	119.4 (26.8)	<0.001	100.9 (18.9)	93.2 (21.5)	89.7 (27.8)	87.6 (31.6)	0.170
RV end-diastolic volume index, mean (s.d.), ml/m²	73.3 (17.7)	79.7 (14.1)	0.019	77.8 (18.7)	72.7 (19.7)	72.6 (17.0)	73.3 (13.9)	0.760
RV end-systolic volume index, mean (s.d.), ml/m ²	35.9 (11.3)	34.4 (10.0)	0.948	34.6 (12.4)	36.6 (11.9)	35.0 (11.5)	38.1 (8.3)	0.487
RV ejection fraction, mean (s.d.), %	50.9 (10.5)	58.5 (9.3)	<0.001	54.6 (15.9)	49.9 (9.5)	51.9 (9.0)	47.5 (11.4)	0.210
Myocardial tissue characterization								
Increased global T1 (>1,233 ms), n (%)	55 (34.8)	5 (19.2)	0.174	2 (12.5)	14 (25.0)	31 (46.2)	9 (42.9)	0.016
Increased global T2 (>44 ms), n (%)	10 (6.3)	0 (0.0)	0.312	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.2)	4 (19.0)	0.007
T2 ratio (myocardium/serratus anterior muscle)	1.7 (0.2)	1.6 (0.1)	0.180	1.6 (0.2)	1.6 (0.2)	1.8 (0.2)	1.8 (0.3)	<0.001
Increased global extracellular volume (>27.4%), n (%)	71 (49.7)	5 (20.8)	0.014	1 (7.7)	22 (41.5)	35 (60.3)	13 (68.4)	<0.001
Late gadolinium enhancement								
Myocardial late gadolinium enhancement, n (%)	30 (19.0)	2 (7.7)	0.262	4 (25.0)	7 (12.5)	13 (20.0)	6 (28.6)	0.329
Ischemic distribution, n (%)	8 (5.5)	0 (0.0)	0.658	0 (0.0)	2 (3.9)	5 (8.1)	1 (5.6)	0.769
Non-ischemic distribution, n (%)	24 (16.3)	2 (8.0)	0.606	4 (28.6)	5 (9.8)	8 (12.9)	7 (35.0)	0.033
Pericardial thickening, n (%)	33 (21.2)	0 (0.0)	0.176	1 (5.9)	10 (18.5)	15 (23.4)	7 (33.3)	0.197
Myocardial inflammation (Lake Louise criteria), n (%)								
Probable (1/2)	74 (46.8)	1 (3.4)	<0.001	4 (25.0)	49 (87.5)	21 (32.3)	0 (0.0)	<0.001
Definite (2/2)	67 (42.4)	1 (3.4)	<0.001	0 (0)	2 (3.6)	44 (67.7)	21 (100.0)	<0.001
Renal MRI, mean (s.d.)								
Average cortex T1 of right and left kidneys, ms	1,544 (62)	1,519 (70)	0.118	1,548 (66)	1,535 (58)	1,541 (63)	1,585 (60)	0.110
Average medulla T1 of right and left kidneys, ms	1,934 (69)	1,953 (59)	0.161	1,935 (66)	1,924 (65)	1,925 (66)	2,008 (57)	0.003
Average T1 corticomedullary differentiation of kidneys	0.80 (0.03)	0.78 (0.03)	<0.001	0.80 (0.03)	0.79 (0.03)	0.80 (0.03)	0.79 (0.02)	0.535
Biomarkers at enrollment, central laboratory								
eGFR, median (IQR), ml/min/1.73 m²	96 (85, 106)	89 (70, 98)	0.025	95 (88, 103)	94 (84, 107)	97 (83, 105)	98 (94, 104)	0.931
C-reactive protein, median (IQR), mg/L	5.5 (1.6, 22.3)	1.5 (0.8, 3.5)	<0.001	6.0 (1.6, 18.2)	5.5 (1.4, 22.8)	4.9 (1.8, 21.6)	14.0 (0.9, 21.5)	0.971
High-sensitivity troponin I, median (IQR), ng/L	3 (2, 6)	4 (4, 6)	0.059	4 (3, 5)	3 (2, 7)	3 (2, 5)	4 (3, 7)	0.609
NT-proBNP, median (IQR), pg/ml	114 (57, 262)	58 (38, 99)	0.004	108 (57, 246)	116 (65, 258)	93 (49, 278)	139 (65, 274)	0.546
Ferritin, median (IQR), µg/L	366 (202, 675)	186 (96, 254)	<0.001	428 (143, 576)	398 (281, 658)	313 (172, 683)	379 (187, 637)	0.529
Haptoglobin, median (IQR), g/L	2.1 (1.3, 3.1)	1.5 (1.2, 1.8)	0.001	2.2 (1.8, 3.2)	2.0 (1.5, 2.8)	1.9 (1.2, 3.1)	2.6 (1.6, 3.2)	0.738
Prothrombin time, mean (s.d.), s	12.1 (3.7)	11.2 (0.8)	0.106	12.1 (2.0)	12.7 (5.5)	11.7 (2.4)	12.0 (1.5)	0.042
D-dimer, mean (s.d.), ng/ml	259 (221)	152 (149)	<0.001	290 (195)	263 (178)	246 (168)	260 (192)	0.374
Fibrinogen, mean (s.d.), g/L	4.1 (1.7)	3.2 (1.1)	0.006	3.9 (1.5)	4.1 (1.7)	4.0 (1.6)	4.5 (1.9)	0.659
Factor VIII, mean (s.d.), IU/dL	184 (94)	99 (39)	<0.001	208 (88)	183 (97)	181 (99)	173 (73)	0.527
VWF:GP1bR, mean (s.d.), IU/dL	236 (127)	137 (70)	<0.001	257 (176)	241 (118)	224 (123)	246 (122)	0.755
VWF:Ag, mean (s.d.), IU/dL	243 (145)	204 (251)	0.002	310 (235)	233 (118)	228 (135)	261 (140)	0.380
Biomarkers at 28-60 days post-discharge, central laboratory								
eGFR, median (IQR), ml/min/1.73 m²	95 (83, 106)	88 (70, 98)	0.047	91 (79, 103)	95 (82, 106)	95 (87, 105)	98 (79, 105)	0.954
C-reactive protein, median (IQR), mg/L	1.9 (0.9, 3.5)	1.5 (0.8, 3.5)	0.572	1.7 (1.1, 3.5)	2.0 (1.2, 3.4)	1.8 (0.8, 4.4)	1.9 (0.9, 3.1)	0.996
High-sensitivity troponin I, median (IQR), ng/L	2 (1, 4)	4 (4, 6)	<0.001	2 (2, 4)	2 (1, 5)	2 (1, 4)	2 (1, 4)	0.941
NT-proBNP, median (IQR), pg/ml	83 (54, 198)	58 (38, 99)	0.022	60 (30, 172)	112 (65, 207)	87 (56, 148)	75 (52, 213)	0.290
Ferritin, median (IQR), µg/L	144 (72, 282)	186 (96, 254)	0.529	145 (86, 299)	158 (84, 296)	129 (57, 206)	157 (99, 319)	0.360
Haptoglobin, median (IQR), g/L	1.3 (0.9, 1.6)	1.5 (1.2, 1.8)	0.031	1.4 (1.1, 1.6)	1.2 (0.8, 1.6)	1.3 (0.8, 1.6)	1.3 (0.9, 1.8)	0.709
D-dimer, mean (s.d.), ng/ml	205 (252)	152 (149)	0.146	171 (111)	207 (200)	194 (193)	266 (517)	0.965
Fibrinogen, mean (s.d.), g/L	3.4 (1.4)	3.2 (1.1)	0.439	3.6 (2.4)	3.2 (0.9)	3.5 (1.3)	3.8 (1.7)	0.468
Factor VIII, mean (s.d.), IU/dL	149 (65)	108 (58)	<0.001	151 (96)	141 (54)	151 (70)	160 (50)	0.606
VWF:GP1bR, mean (s.d.), IU/dL	143 (80)	137 (70)	0.912	138 (104)	136 (76)	144 (79)	165 (77)	0.345
VWF:Ag, mean (s.d.), IU/dL	164 (97)	204 (251)	0.479	151 (79)	155 (85)	157 (88)	224 (144)	0.091
Urine biomarkers								
Albumin:creatinine ratio at 28-60 days post-discharge, mean (s.d.)	3.8 (10.9)	6.2 (26.9)	0.257	5.1 (13.4)	5.1 (15.2)	3.4 (5.4)	3.8 (6.4)	0.900

جدول 2.

در 60-28 روز پس از ترخیص (ویزیت 2)، طی توموگرافی کامپیوتری (CT) وجود ناهنجاری قفسه سینه شایع بود. در گروه پست کووید-19، حداقل توموگرافی کامپیوتری فراکشنال (FFRCT) کمتر از گروه کنترل بود که با بیماری عروق کرونر محدودکننده جریان، بیشتر سازگار بود. MRI تفاوت های خفیفی را در عملکرد بطن نشان داد و از هر پنج بیمار یک نفر شواهدی از فیبروز میوکارد داشت که با افزایش دیررس گادولینیوم آشکار شد. یافته های MRI کلیه بین گروه های کووید-19 و کنترل مشابه بود.

غلظت های در گردش CRP، فریتین، D-دایمرها، فیبرینوژن، فاکتور VIII و فاکتور فون ویلبراند در گروه پست کووید-19 در زمان ثبت نام در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود، که با فعال سازی مسیر هموستاتیک سازگار بود. در 60-28 روز پس از ترخیص، غلظت فاکتور VIII بالا باقی ماند. غلظت های گردش پپتید ناتریوریک پرو B نوع N-ترمینال (NT-proBNP) در گروه COVID-19 در هنگام ثبت نام و 28 تا 60 روز پس از ترخیص بیشتر بود.

نتیجه اولیه

احتمال میوکاردیت با اجماع (روش ها) در 21 بیمار (13٪) به عنوان "بسیار محتمل"، در 65 بیمار (41٪) "محتمل"، در 56 بیمار (35٪) "بعید" و در 17 بیمار (11٪) "عدم وجود" تعیین شد. احتمال تشخیص میوکاردیت با ویژگی های رادیولوژی یک معمول COVID-19 ($P = 0.024$)، بستری در مراقبت های ویژه ($P = 0.048$) و تهویه تنفسی ($P = 0.004$) مرتبط بود، اما هیچ ارتباطی با ویژگی های دموگرافیک، سابقه قلبی عروقی و نتایج خون مراقبت استاندارد به دست آمده در طول بستری وجود نداشت. (جدول 1).

با اختصاص یک مقیاس ترتیبی از مقادیر 1 تا 4 برای احتمال میوکاردیت، واریانس کل در همه رتبه بندی ها 0.885 بود. واریانس بین رتبه بندی های قضاوت شده 0.725 بود. نسبت تغییرات بین بیمار به کل تغییرات 0.82 بود که با درجه بالایی از قابلیت اطمینان در رتبه بندی های متوسط مطابقت دارد. هر ارزیاب $n = 30$ مورد را به شیوه ای کورکورانه مجدداً ارزیابی کرد تا تنوع درون مشاهده گر را ارزیابی کند. میانگین وزنی آمار کاپا برای طبقه بندی احتمال میوکاردیت به چهار سطح 0.69 و برای طبقه بندی باینری (محتمل / بسیار محتمل در مقابل وجود ندارد / بعید) 0.79 بود.

فنتیپ چند سیستمی و میوکاردیت تشخیص داده شده

الکتروکاردیولوژی

انقباضات زودرس بطنی مرتبط با احتمال میوکاردیت (جدول 2).

سی تی قفسه سینه، آنژیوگرافی عروق کرونر و ریه

میوکاردیت با توزیع آترواسکلروز عروق کرونر (نمره گزارش بیماری عروق کرونر و سیستم داده (-) CADS-RADS؛ $P = 0.013$) (جدول تکمیلی 2) همراه بود، اما هیچ یافته CT دیگری در 28 تا 60 روز وجود نداشت.

MRI قلب و عروق

میوکاردیت با کاهش EF بطن چپ در زنان مرتبط بود (جدول 2). الگوهای متمایز آسیب شناسی میوکاردا با تصویربرداری با افزایش تاخیری گادولینیوم نشان داده شده در داده های توسعه یافته شکل 7 نشان داده شده است.

ام آر آی کلیه

میوکاردیت با آسیب حاد کلیه (AKI) در طول پذیرش اولیه همراه بود. در روزهای 28-60، میانگین $T1$ (ms) رنال مدولا $T1$ (ms)، که نوعی تصویربرداری جهت بررسی التهاب در کلیه چپ و راست است، با میوکاردیت محقق شده همراه بود ($P = 0.003$).

اتیولوژی میوکاردیت

علت التهاب میوکاردا نیز مورد قضاوت قرار گرفت. میوکاردیت SARS-COV-2 در 14 بیمار (66.7٪) محتمل یا در هفت (33.3٪) بیمار مبتلا به میوکاردیت ($P < 0.001$) بسیار محتمل تشخیص داده شد (جدول تکمیلی

4). اختلال در جریان خون میوکارد به عنوان یک عامل استرس زا در التهاب در شش (9.3٪) بیمار مبتلا به میوکاردیت محتمل یا بسیار محتمل تعیین شد ($P < 0.001$).

ارتباطات چند متغیره میوکاردیت

ارتباط تک متغیره و چند متغیره بین معیارهای جمعیت شناختی و بالینی انتخاب شده در ثبت نام (بازدید 1) و قضاوت در مورد میوکاردیت که محتمل یا بسیار محتمل است با مدل های رگرسیون لجستیک ارزیابی شد (جدول 3). و وضعیت کارکنان بخش بهداشت و درمان به شکل زیر بود: (نسبت شانس، فاصله اطمینان 95٪: 2.99 (1.01، 8.89)، $P = 0.048$).

AKI (3.26 (1.00, 10.64); $P = 0.050$) و افزایش HbA1c (در مقیاس استاندارد) (0.64 (0.42, 0.99؛ $P = 0.044$) فاکتورهای چند متغیره در میوکاردیت بودند.

ارتباط معکوس بین HbA1c (mmol/mol) و احتمال میوکاردیت در داده های توسعه یافته شکل 8 نشان داده شده است. تطابق بین ارزیاب ها برای تشخیص میوکاردیت در جدول تکمیلی 5 نشان داده شده است. داده ها سطح بالایی از تطابق را نشان می دهد. ارتباط معیارهای تست بالینی و تشخیصی برای میوکاردیت و تشخیص محق شده در نمودار رادار (داده های توسعه یافته شکل 9) و در جدول تکمیلی 6 نشان داده شده است.

	Univariate		Multivariable	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Demographics				
Age (per 10 years)	0.87 (0.67, 1.14)	0.304	1.02 (0.72, 1.45)	0.897
Sex (Female vs. Male)	2.01 (1.06, 3.82)	0.033	1.45 (0.64, 3.26)	0.372
Ethnicity (Other vs. White)	2.17 (0.79, 5.98)	0.133		
SIMD (Quintile 2 vs. Most Deprived)	0.49 (0.20, 1.21)	0.120		
SIMD (Quintile 3 vs. Most Deprived)	0.41 (0.14, 1.21)	0.108		
SIMD (Quintile 4 vs. Most Deprived)	0.58 (0.20, 1.70)	0.319		
SIMD (Quintile 5 vs. Most Deprived)	1.10 (0.43, 2.81)	0.838		
Healthcare worker (Yes vs. No)	2.31 (1.05, 5.10)	0.038	2.99 (1.01, 8.89)	0.048
Body mass index (per 5 kg/m ²)	1.11 (0.89, 1.39)	0.364		
Cardiovascular history				
Hypertension (Yes vs. No)	0.69 (0.36, 1.33)	0.274		
Chronic kidney disease (Yes vs. No)	2.19 (0.41, 11.65)	0.357		
Diabetes (Yes vs. No)	0.65 (0.31, 1.38)	0.262		
Hypercholesterolemia (Yes vs. No)	0.59 (0.32, 1.11)	0.105		
Smoking (Former vs. Never)	0.98 (0.48, 1.98)	0.950		
Smoking (Current vs. Never)	3.12 (0.62, 15.74)	0.167		
History of cardiovascular disease (Yes vs. No)	0.73 (0.39, 1.37)	0.335		
Q-Risk 3 10-year cardiovascular risk (per 10%)	0.83 (0.60, 1.15)	0.258		
Medical history				
Charlson Comorbidity Index (per point)	0.95 (0.80, 1.12)	0.524		
ISARIC4C in-hospital mortality risk (per 10%)	0.81 (0.60, 1.09)	0.161		
WHO score (oxygen therapy vs. hospitalized, no oxygen)	0.63 (0.31, 1.31)	0.215		
WHO score (non-invasive ventilation vs. hospitalized, no oxygen)	0.55 (0.19, 1.55)	0.256		
WHO score (invasive ventilation vs. hospitalized, no oxygen)	1.83 (0.51, 6.57)	0.352		
AKI (Yes vs. No)	3.26 (1.11, 9.53)	0.031	3.26 (1.00, 10.64)	0.050
Biomarkers (standard care)				
Hemoglobin (per s.d.)	0.99 (0.73, 1.36)	0.973		
Platelet count (per s.d., log scale)	1.26 (0.92, 1.71)	0.145		
Peak white cell count (per s.d., log scale)	1.15 (0.85, 1.55)	0.369		
Lowest lymphocyte count (per s.d., log scale)	1.38 (0.98, 1.95)	0.063		
Peak D-dimer (per s.d., log scale)	1.01 (0.68, 1.52)	0.947		
Peak fibrinogen (per s.d.)	1.99 (0.72, 5.48)	0.182		
Peak HbA1c (per s.d., log scale)	0.66 (0.46, 0.94)	0.023	0.64 (0.42, 0.99)	0.044
Peak creatinine (per s.d., log scale)	1.15 (0.87, 1.54)	0.324		
Peak ferritin (per s.d., log scale)	0.86 (0.61, 1.23)	0.416		
Peak high-sensitivity troponin I (per s.d., log scale)	1.23 (0.90, 1.66)	0.190		
Peak C-reactive protein (per s.d., log scale)	0.76 (0.51, 1.14)	0.182		

جدول 3.

وضعیت سلامت

در مقایسه با گروه شاهد، در هنگام ثبت نام و 60-28 روز پس از ترخیص، بیماران مبتلا به کووید-19 کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی پایین‌تری داشتند، ادراک بیماری بهبود یافته، سطوح بالاتری از اضطراب و افسردگی، سطوح پایین‌تر فعالیت بدنی و حداکثر مصرف اکسیژن پیش بینی شده (ml/kg/min) پایین‌تری یافت شد. (جدول 4)

	Patients, n	COVID-19 n = 159	Controls n = 29	P value	Myocarditis				P value
					Not present n = 17 (11%)	Unlikely n = 56 (35%)	Probable n = 65 (41%)	Very likely n = 21 (13%)	
Health status, mean (s.d.)									
Health-related quality of life EQ-5D-5L score at enrollment	153	0.74 (0.22)	0.87 (0.20)	0.003	0.80 (0.19)	0.78 (0.18)	0.72 (0.24)	0.66 (0.25)	0.145
Health-related quality of life EQ-5D-5L score 28–60 days post-discharge	156	0.77 (0.23)	0.87 (0.20)	0.006	0.85 (0.13)	0.81 (0.20)	0.75 (0.27)	0.64 (0.20)	0.005
Patient-assessed EQ-5D-5L score at enrollment, EQ-5D-5L score	153	61.5 (21.9)	74.9 (19.6)	0.001	71.2 (18.7)	64.2 (19.0)	57.0 (23.0)	59.9 (25.8)	0.094
Patient-assessed EQ-5D-5L score at 28–60 days post-discharge,	157	72.6 (19.6)	74.9 (19.6)	0.429	75.3 (16.6)	74.3 (17.3)	73.0 (21.3)	63.0 (20.9)	0.126
Illness perception, mean (s.d.)									
Brief Illness Perception Questionnaire score at enrollment	152	42.4 (12.3)	33.9 (14.8)	0.003	37.8 (12.0)	42.1 (11.3)	42.8 (12.7)	45.2 (13.4)	0.464
Brief Illness Perception Questionnaire score 28–60 days post-discharge	157	36.5 (14.7)	33.9 (14.8)	0.215	33.2 (12.2)	35.9 (14.3)	35.1 (15.6)	45.8 (11.5)	0.022
Anxiety and depression, mean (s.d.)									
PHQ-4 anxiety score at enrollment	152	2.13 (2.08)	0.79 (1.59)	<0.001	1.53 (1.74)	1.83 (1.83)	2.37 (2.24)	2.70 (2.63)	0.309
PHQ-4 anxiety score at 28–60 days post-discharge	154	1.81 (2.00)	0.79 (1.59)	0.003	1.20 (1.08)	1.43 (1.73)	2.10 (2.24)	2.45 (2.24)	0.197
PHQ-4 depression score at enrollment	152	2.19 (1.95)	0.70 (1.51)	0.002	1.59 (1.87)	2.06 (1.79)	2.34 (2.02)	2.60 (2.16)	0.388
PHQ-4 depression score at 28–60 days post-discharge	154	1.78 (1.90)	0.70 (1.51)	<0.001	1.07 (1.10)	1.34 (1.68)	2.10 (2.07)	2.55 (2.06)	0.028
PHQ-4 total score at enrollment	152	4.32 (3.78)	1.28 (2.67)	<0.001	3.12 (3.37)	3.89 (3.29)	4.71 (4.03)	5.30 (4.35)	0.313
PHQ-4 total score at 28–60 days post-discharge	154	3.59 (3.71)	1.28 (2.67)	<0.001	2.27 (2.02)	2.77 (3.11)	4.19 (4.20)	5.00 (3.97)	0.051
Physical function									
IPAQ category at enrollment, n (%)	140								
High		12 (8.6)	12 (42.9)	<0.001	2 (11.8)	3 (5.9)	4 (7.4)	3 (16.7)	0.448
Moderate		16 (11.4)	7 (25.0)		3 (17.6)	6 (11.8)	7 (13.0)	0 (0.0)	
Low		112 (80.0)	9 (32.1)		12 (70.6)	42 (82.4)	43 (79.6)	15 (83.3)	
IPAQ category at 28-60 days post-discharge, n (%)	131								
High		19 (14.5)	12 (32.1)	<0.001	4 (33.3)	4 (8.2)	9 (17.6)	2 (10.5)	0.176
Moderate		44 (33.6)	7 (25.0)		5 (41.7)	18 (36.7)	17 (33.3)	4 (21.1)	
Low		68 (51.9)	9 (32.1)		3 (25.0)	27 (55.1)	25 (49.0)	13 (68.4)	
Duke Activity Status Index at enrollment	148	19.6 (18.0)	46.3 (18.5)	<0.001	25.7 (18.5)	19.9 (17.7)	17.9 (17.7)	19.2 (19.9)	0.246
Duke Activity Status Index at 28–60 days post-discharge	157	24.2 (17.6)	46.3 (18.5)	<0.001	33.6 (18.7)	25.1 (17.9)	23.9 (17.4)	14.6 (12.5)	0.014
Predicted maximal oxygen utilization (ml/kg/min) at enrollment	148	18.0 (7.8)	29.5 (8.0)	<0.001	20.6 (8.0)	18.1 (7.6)	17.3 (7.6)	17.8 (8.6)	0.246
Predicted maximal oxygen utilization (ml/kg/min) at 28–60 days post-discharge	157	20.0 (7.6)	29.5 (8.0)	<0.001	24.0 (8.0)	20.4 (7.7)	19.9 (7.5)	15.9 (5.4)	0.014

جدول 4.

میوکاردیت مرتبط با معیارهای پیامد گزارش شده توسط بیمار در 28 تا 60 روز پس از ترخیص شامل موارد زیر از جمله: کیفیت زندگی مرتبط با سلامت پایین تر ($P=0/005$)، افزایش ادراک بیماری ($P=0/022$)، افزایش نمره افسردگی ($P=0.028$)، فعالیت بدنی کمتر ($P=0.014$) و حداکثر مصرف اکسیژن پیش بینی شده کمتر ($P=0.014$) (ml/kg/min) بود.

عوارض جانبی جدی

پیگیری تا 13 دسامبر 2021 برای همه شرکت کنندگان ادامه یافت. میانگین (S.d، محدوده) مدت زمان پیگیری پس از ترخیص از بیمارستان 450 (88) روز (محدوده، 290-627 روز) بود. عوارض جانبی جدی (SAE) که در طول پذیرش ایندکس رخ می دهد و علل مرگ و بستری مجدد پس از ترخیص به طور قطعی در جداول تکمیلی 7-9 آمده است.

چهار بیمار در طول دوره مطالعه فوت کردند، از جمله دو مرگ قبل از ویزیت 2 و دو مرگ پس از ویزیت 2. 24 بیمار (15.1٪) پس از COVID-19 و دو نفر (4.7٪) از بیماران کنترل فوت کردند یا دوباره در بیمارستان بستری شدند ($P = 0.356$). یکصد و هشت بیمار (67.9٪) COVID-19 و هفت نفر (25.9٪) از گروه کنترل یک دوره مراقبت ثانویه سرپایی داشتند ($P = 0/017$)، و بیماران بیشتری که COVID-19 داشتند برای علائم مطابق با معیارهای NICE188 برای کووید-19 طولانی (58 نفر (36.5٪) در مقابل 1 نفر (3.7٪)؛ $P = 0.017$). ارجاع داده شدند. احتمال تشخیص میوکاردیت با تشخیص فیبروز ریوی مرتبط بود ($P > 0/001$). داروهای تجویز شده در طول پیگیری در جدول تکمیلی 10 توضیح داده شده است.

بحث

ما آسیب شناسی چند سیستمی را همراه با وضعیت سلامت گزارش شده توسط بیمار، ظرفیت ورزش هوازی و نتایج بالینی در طول یک دوره 14 ماهه پس از بستری شدن در بیمارستان برای COVID-19 بررسی کردیم. از هر هفت بیمار یک نفر فوت کرد یا دوباره در بیمارستان بستری شد و دو سوم آنها یک دوره مراقبت ثانویه سرپایی داشتند.

نتایج ما شکاف علمی موجود بین سندرم‌های پس از کووید-19 و شواهد عینی بیماری پر می کند. ما شواهدی از آسیب مداوم قلبی-کلیوی چند سیستمی، از جمله افزایش غلظت گردش خون NT-proBNP، نشانگر زیستی نشاندهنده اختلال در عملکرد قلب و پیش آگهی آن، و فاکتور VIII که منعکس کننده فعال شدن مسیر هموستاز است پیدا کردیم. این ناهنجاری ها تا حدودی اختلالات طولانی مدت در کیفیت زندگی مرتبط با

سلامت، عملکرد فیزیکی و رفاه روانی گزارش شده توسط بیمار را توجیه می کند. در مجموع، یافته‌های ما مسیرهای آسیب چند سیستمی را به عنوان واسطه‌های سندرم پس از کووید-۱۹ نشان می دهد.

بروز میوکاردیت که 28 تا 60 روز پس از کووید-19 ادامه داشت تقریباً از هر هشت بیمار (13٪) یک نفر را تحت تأثیر قرار داد که کمتر از گزارش های مطالعات قبلی (27-60٪) است. علت میوکاردیت عمدتاً عفونت SARS-CoV-2 و با شیوع کمتری ایسکمی میوکارد ناشی از بیماری عروق کرونر بود (جدول تکمیلی 4). اهمیت بالینی میوکاردیت که کووید-19 را پیچیده می کند با ارتباط با فیبروز ریوی که در طول پیگیری تشخیص داده می شود برجسته می شود.

بافت اسکار میوکارد عملکرد پمپ قلب را کاهش می دهد، و در جمعیت عمومی، بافت اسکار میوکارد پیش آگهی نامطلوبی ایجاد می کند. در گروه پست COVID-19، جدا از گروه شاهد، اسکار میوکارد یک یافته کاملاً شایع بود که از هر پنج بیمار یک نفر را تحت تأثیر قرار می دهد. ویژگی های رادیولوژیکی الگوهای اسکار میوکارد متمایز بوده و نشان دهنده حاد بودن آن است. در گروه ما، توزیع فیبروز علل مشخصی از آسیب حاد میوکارد، از جمله میوکاردیت، ترومبوز میکروواسکولار و انفارکتوس میوکارد را نشان داد. ویژگی های تصویربرداری همچنین فیبروز از قبل موجود را با یک الگوی غیر ایسکمیک شناسایی کردند (داده های توسعه یافته شکل 7). پیامدهای پیش آگهی این یافته ها باید از طریق مطالعات پیگیری طولی روشن شود.

هموگلوبین A1c (٪) با میوکاردیت محق شده همراه بود، اما در جهت مخالف آنچه ممکن است مورد انتظار باشد که بنابراین نیاز به اعتبارسنجی در گروه های دیگر دارد. این مکانیسم ممکن است شامل التهاب سیستمیک باشد که منجر به کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و کاهش بقای گلبول های قرمز می شود. هموگلوبین A1c (٪) به طور مثبت با تعداد داروهای مصرفی ضد دیابت مرتبط بود (داده های توسعه یافته شکل 10)، که دلالت بر درمان پزشکی فشرده تر دارد. همچنین علیت معکوس نیز ممکن است مرتبط باشد. به عنوان مثال، اگر افراد «مناسب» با HbA1c پایین در نهایت در بیمارستان بستری شوند، در آن صورت بیماری کووید-19 ضعیف تری را تجربه میکنند، در حالی که افراد با عوامل خطر قلبی عروقی و عوارض قلبی عروقی از قبل موجود (و HbA1c بالاتر) تحمل (یا ظرفیت بافر) کمتری برای بیماری دارند و با بیماری نسبتاً خفیف COVID-19 در بیمارستان بستری می شوند.

AKI مرگ و میر در COVID-19 را نشان می دهد (مراجعه 25، 11). میوکاردیت تایید شده با AKI در طول بستری و شواهد تصویربرداری التهاب در مدولا کلیه 28 تا 60 روز پس از ترخیص همراه بود. این ارتباط ممکن

است با مسیرهای آسیب سیستمیک - یعنی التهاب، فعال شدن هموستاز، اختلال عملکرد میکروواسکولار و عفونت مداوم COVID-19 - یا ترکیبی از این آسیب‌شناسی توضیح داده شود. با در نظر گرفتن شواهد بالینی، نتایج از یک رویکرد مدیریت طبقه بندی شده برای بیماران که علائم پست کووید-19 را در اوایل دوران نقاهت داشتند حمایت می‌کند. از نشانگرهای زیستی، مانند NT-proBNP، می‌تواند توسط پزشکان برای طبقه بندی ریسک بیماران برای مدیریت درمانی آنها و توانبخشی بیشتر در طول دوره نقاهت استفاده شود.

تقریباً یک چهارم بیماران مبتلا به کووید-19 کارکنان مراقبت‌های بهداشتی بودند، و این وضعیت شغلی یک رابطه چند متغیره از احتمال ایجاد میوکاردیت با نسبت شانس سه برابر بالاتر بود. کارکنان مراقبت‌های بهداشتی جوان‌تر، اغلب زن و از قومیت غیر سفیدپوست بودند و عوامل خطر قلبی عروقی و شرایط همراه کمتری داشتند. علیت معکوس ممکن است از این نظر مرتبط باشد که افراد با زمینه سلامت نسبتاً خوب ظرفیت بیشتری برای مقاومت در برابر COVID-19 دارند، و در افرادی که در نهایت به مراقبت‌های بیمارستانی نیاز دارند، این بیماری شدیدتر است، از جمله همراهی عوارضی مانند میوکاردیت. عامل دوم می‌تواند قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 را افزایش دهد، زیرا برخی از کارکنان مراقبت‌های بهداشتی به طور مکرر در معرض منابع عفونت در محل کار خود قرار می‌گیرند که به طور بالقوه منجر به بار ویروسی بیشتر در قرار گرفتن در معرض آنها می‌شود که البته این فرضیه مستلزم بررسی بیشتر است.

سندرم پس از COVID-19 ("کووید طولانی") عمدتاً زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نسبت زنان با احتمال ابتلا به میوکاردیت افزایش می‌یابد، و جنس مونث یک همبسته غیرقابل تغییر میوکاردیت محق شده بود، که به نوبه خود با آسایش ذهنی و جسمی پایین‌تری همراه بود. میوکاردیت محق شده با اختلال عملکرد سیستمیک بطن چپ در زنان همراه بود. یافته‌های ما یک مبنای پاتوفیزیولوژی یک برای محدودیت فیزیکی در برخی از بیماران زن مبتلا به پست COVID-19 ارائه می‌کند.

افزایش تروپونین یک معیار تشخیصی برای میوکاردیت است. با این حال، غلظت تروپونین در گردش ممکن است به دلیل هیپوکسی، افت فشار خون، ایسکمی و نارسایی کلیوی و همچنین آسیب موضعی میوکارد افزایش یابد. افزایش تروپونین فاقد ویژگی تشخیصی است و این منجر به عدم قطعیت در عمل بالینی می‌شود. ارزیابی بالینی بیماران مبتلا به کووید-19 و علائم قفسه سینه باید شامل شرح حال دقیق، معاینه (ضربان قلب، ریتم، فشار خون و سمع) و الکتروکاردیوگرام 12 لید (ECG) باشد. اگر یافته‌های قلبی وجود داشته باشد، بیومارکرهای خون - به عنوان مثال، سنجش تروپونین با حساسیت بالا - باید اندازه‌گیری شوند، و اگر غیرطبیعی باشد، تصویربرداری - برای مثال اکوکاردیوگرافی - باید صورت گیرد. هنگامی که یافته‌های قلبی متمایز مثبت

می شوند - برای مثال، درد قفسه سینه پریکارد، ST Elevation به شکل زین در ECG و آریتمی های بطنی - از احتمال میوکاردیت حمایت می کند. . ارجاع برای اقدامات تشخیصی باید از نظر خطر انتقال عفونت به کارکنان با احتیاط انجام شود. مطالعه ما باید به روزرسانی های دستورالعمل بالینی را برای مراقبت یکپارچه از بیماران مبتلا به علائم پایدار پست COVID-19 ارائه کند.

اگرچه هیچ درمان مبتنی بر شواهد برای سندرم های پست کووید-19 وجود ندارد، درمان های حاد مانند دگزامتازون باید احتمال بروز میوکاردیت را کاهش دهند. شواهد فعال شدن مسیر هموستاز یک ارتباط پاتوفیزیولوژیکی برای اثرات مفید درمان ضد ترومبوتیک در جمعیت های بستری در بیمارستان فراهم می کند. کارآزمایی RECOVERY در حال بررسی اثرات درمان های تعدیل کننده ایمنی، مانند باریسیتینیب، و امپاگلیفلوزین، مهارکننده همپوساننده سدیم-گلوکز-2 است که اثرات مفیدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 در معرض خطر قلبی عروقی بالا دارد. داده های دفتر آمار ملی بریتانیا نشان می دهد افرادی که دو دوز واکسن مصرف کرده اند، 41.1 درصد کمتر احتمال دارد که علائم طولانی مدت کووید را گزارش کنند. تأثیر واکسیناسیون بر مسیر بیماری در بلندمدت جای بررسی بیشتری دارد.

طبق دانش ما، پروتکل چند سیستمی شامل تصویربرداری همزمان قلب، ریه و کلیه قبلاً اجرا نشده است. آنژیوگرافی عروق کرونر با FFRCT سطح بالایی از اطمینان را برای شناسایی بیماری عروق کرونر محدود کننده جریان ارائه می دهد. این امر محتمل است زیرا بیماری عروق کرونر از قبل موجود که منجر به ایسکمی می شود، یک علت مخدوش کننده در التهاب میوکارد است. مطالعه ما برای به حداقل رساندن سوگیری انتخاب طراحی شده است. استفاده از سوابق الکترونیکی سلامت در سطح بیمارستان یک رویکرد غربالگری بی طرفانه و آینده نگر را تسهیل کرد. افزایش تروپونین معیار واجد شرایط بودن نبود و اختلال عملکرد کلیوی نیز معیار خروج نبود. طرح مطالعه ما از مطالعات قبلی که شامل جمعیت های منتخب (COVID-HEART35 و COVIDsortium36)، انتخاب کیس گذشته نگر، یا حجم نمونه محدودکننده نتایج که قابل تعمیم بود، جدا است. یک مطالعه غربالگری قلبی روی 789 ورزشکار حرفه ای آمریکای شمالی که تست COVID-19 مثبت داشتند، ناهنجاری های قلبی غیرمعمول (3.8٪) و میو پریکاردیت در 0.6٪ آنها را بدون عوارض قلبی شناسایی کرد. مطالعه ما سوگیری تشخیصی را به حداقل رساند، که ممکن است بر مطالعات قلبی میوکاردیت تأثیر گذاشته باشد. تشخیص هر بیمار به طور مستقل توسط کمیته ای متشکل از متخصصان قلب مورد قضاوت قرار گرفت و تجزیه و تحلیل آماری توسط متخصصین آمار زیستی مستقل از تیم تحقیقاتی انجام شد. با توجه به اینکه مطالعه شامل یک رویکرد آزمایشگاهی مرکزی بود، تغییرات اندازه گیری به حداقل رسید. سوابق الکترونیکی سلامت برای ارزیابی های بعدی مورد استفاده قرار گرفت و هیچ داده ای گم نشد. برای به حداقل رساندن انتقال COVID-19 به کارکنان ما در طول مطالعه، تصویربرداری از 28 روز پس از ترخیص برنامه ریزی شد. این

رویکرد با مطالعه کنسر سیوم مشخصه بالینی ویروس کرونا حاد تنفسی و عفونت حاد بین‌المللی (ISARIC4C) مطابقت دارد. از آنجایی که تصویربرداری در دوره حاد انجام نشد، برخی از آسیب شناسی‌ها ممکن است تا 28 روز برطرف شوند. اکثر بیماران در گروه ما در طول ثبت نام واکسینه نشده بودند. تعریف AKI بر اساس نتایج آزمایش خون داخل بیمارستانی بود. بیوپسی اندومیوکارد انجام نشد. سوگیری انتخاب و قطعیت به حداقل رسید اما حذف نشد و بیمارانی که برای پیروی از روش‌های مطالعه بسیار ضعیف تلقی می‌شدند ثبت نام نکردند.

نتیجه گیری

سیر بیماری COVID-19 شامل التهاب مداوم قلبی-کلیوی، درگیری ریه، فعال شدن مسیر هموستاتیک و اختلال در عملکرد فیزیکی و روانی است. از هر هفت بیمار، یک نفر فوت کرد یا دوباره در بیمارستان بستری شد، و از هر سه بیمار، دو نفر دوره‌های مراقبت‌های ثانویه سرپایی بیشتری داشتند که به طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود. درمان پیشگیرانه برای سندرم‌های پست COVID-19 و مطالعات طولانی مدت از نظر پیش‌آگهی ضروری است.

مواد و روش‌ها

طرح

این مطالعه دارای طراحی آینده‌نگر، مشاهده‌ای، چند مرکزی و طولی برای ارزیابی دوره زمانی آسیب مولتی ارگان در بازماندگان COVID-19 در طول دوره نقاهت بود (ClinicalTrials.gov ID NCT04403607)

اطلاعات بالینی، از ECG دیجیتال 12 لید، بیومارکرهای خون و ادرار و معیارهای نتیجه گزارش شده توسط بیمار در ثبت نام (ویزیت 1) و دوباره در طول دوره نقاهت، 28 تا 60 روز پس از ترخیص (ویزیت 2) به دست آمد. سی تی قفسه سینه شامل آنژیوگرافی ریه و کرونری و MRI قلب و کلیه در ویزیت دوم گرفته شد.

شاخص محرومیت چندگانه اسکاتلند (SIMD) یک مقیاس کوچک از محرومیت اجتماعی است که بر اساس هفت عامل (درآمد، اشتغال، تحصیل، بهداشت، دسترسی به خدمات، جرم و جنایت و مسکن) و در پنجم‌های عمومی طبقه بندی می‌شود. برای اندازه‌گیری محرومیت اجتماعی از SIMD استفاده شد.

تنظیمات

این مطالعه شامل سه بیمارستان در غرب اسکاتلند (جمعیت، 2.2 میلیون نفر) بود: بیمارستان دانشگاه ملکه الیزابت، بیمارستان سلطنتی گلاسکو و بیمارستان رویال الکساندرا در پیزلی.

شناسایی شرکت کننده

بیمارانی که برای COVID-19، با یا بدون بستری، مراقبت های بیمارستانی دریافت کردند و زنده ماندند، با استفاده از یک سیستم اطلاعات الکترونیکی مراقبت های بهداشتی (InterSystems, TrakCare) و گزارش های روزانه بیمارستانی که بیماران بستری را با نتایج آزمایشگاهی مثبت برای COVID را شناسایی می کردند، به صورت آینده نگر غربالگری شدند.

معیارهای واجد شرایط بودن

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: (1) سن ≤ 18 . (2) سابقه ویزیت برنامه ریزی نشده بیمارستان - برای مثال، بخش اورژانس یا بستری شدن در بیمارستان بیش از 24 ساعت برای COVID-19 که توسط آزمایش آزمایشگاهی تأیید شده است (به عنوان مثال، واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)). (3) توانایی پیروی از روش های مطالعه. و (4) توانایی ارائه رضایت آگاهانه کتبی. نتایج تصویربرداری توسط رادیولوژیست های معتبر طبق دستورالعمل های ملی نوین گزارش شده است.

معیارهای خروج عبارت بودند از: (1) منع انجام MRI (به عنوان مثال، کلاستروفوبیا شدید یا جسم خارجی فلزی) و (2) عدم رضایت آگاهانه.

غربالگری

گزارش غربالگری آینده نگر تکمیل شد. دلایل عدم واجد شرایط بودن، از جمله نداشتن معیارهای ورود و/یا وجود معیارهای خروج، ثبت شد.

تشخیص COVID-19

تشخیص COVID-19 بر اساس شواهد آزمایشگاهی عفونت SARS-CoV-2 با استفاده از آزمایش PCR (Roche Cobas 6800 یا Seegene SARS-CoV-2 PCR) روی یک نمونه زیستی بود. تست‌های آزمایشگاهی شامل Roche Cobas 6800 یا Seegene SARS-CoV-2 PCR بودند.

گروه کنترل

طرح مطالعه شامل یک گروه کنترل متشکل از حداقل 20 نفر بود که با استفاده از همان اسکنرها و روش‌های آزمایشگاهی اصلی، مراحل تحقیقاتی مشابهی را انجام می‌دادند. گروه کنترل به گونه‌ای طراحی شد که از نزدیک ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه، از جمله قسمت‌های اخیر مراقبت‌های ثانویه را در صورت امکان نشان دهد.

در آگوست 2020، یک تجزیه و تحلیل موقت از ویژگی های شرکت کنندگان COVID-19 برای تعریف معیارهای ثبت نام برای گروه کنترل انجام شد.

n = 41 بیمار

میانگین (s.d)، سن: 55 (11) سال

جنسیت: 53٪ مرد، 47٪ زن

عوامل خطر قلبی عروقی شایع بودند.

معیارهای واجد شرایط بودن - شمول

1. محدوده سنی 40 تا 80 سال

2. حداقل یک عامل خطر قلبی عروقی بر اساس معیارهای ASSIGN: <http://www.assign-score.com/estimate-the-risk/risk-factors/#more-info>

سن < 65 سال

پنجک های 1 SIMD یا 2

سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر قلب یا سکته مغزی

دیابت

روماتیسم مفصلی

سیگاری

فشار خون سیستولیک (معیارهای ASSIGN) یا سابقه فشار خون درمان شده

هیپرلیپیدمی (معیارهای ASSIGN) یا سابقه هیپرلیپیدمی درمان شده

شاخص توده بدنی $\leq 30 \text{ kg m}^{-2}$

معیارهای واجد شرایط بودن - حذف

سابقه قبلی: انفارکتوس میوکارد - میوکاردیت - نارسایی قلبی - بیماری ساختاری قلب - سرولوژی مثبت برای COVID-19 - تاریخچه COVID-19 - رویکرد غربالگری برای کنترل

کارکنان تحقیقات پزشکی سوابق سلامت الکترونیکی بیماران تحت مراقبت یا تماس های شخصی را با دوره های شناخته شده مراقبت در مراقبت های اولیه یا ثانویه بررسی کردند. رویکرد غربالگری بیمارانی را که سابقه قبلی عفونت کووید-19 داشتند حذف کرد. قبل از بازدید تحقیقاتی، یک آزمایش خون برای سرولوژی COVID-19 (Abbott Architect CMIA SARS-CoV-2 IgG assay) برای تأیید عدم وجود عفونت قبلی با COVID-19 استفاده شد. برای ادامه بازدید پژوهشی نتیجه منفی لازم بود. همه افراد کنترل تست سرولوژیک برای COVID-19 منفی داشتند.

تشخیص آسیب میوکارد

تشخیص آسیب میوکارد مطابق با چهارمین تعریف جهانی انفارکتوس میوکارد است. تروپونین I در بیماران بستری در بیمارستان با استفاده از روش Abbott Architect STAT Tnl اندازه گیری شد (محدودیت مرجع بالای صدک 99 بالای جنسیت: زن: $< 16 \text{ ng L-1}$ ، مرد: $< 34 \text{ ng L-1}$). نمونه خون سریالی برای تشخیص تغییرات زمانی در غلظت تروپونین در گردش خون برای طبقه بندی آسیب حاد در مقابل آسیب مزمن میوکارد انجام شد.

تشخیص AKI

هر مرحله از AKI (1-3) در طول بستری COVID-19 با استفاده از طبقه بندی با معیارهای (KDIGO) تعریف شد.

برنامه تحقیقاتی

پروتکل شامل دو ویزیت بود. اولین ویزیت شامل رضایت آگاهانه و ارزیابی در طول بستری اولیه یا در اسرع وقت پس از ترخیص بود. ویزیت دوم 28 تا 60 روز پس از ترخیص انجام شد. این پنجره طوری قرار داده شده است که فاز نقاهت را منعکس کند و محدوده کافی برای برنامه ریزی به بیماران را بدهد.

نشانه‌های زیستی

برای بررسی مکانیسم‌های آسیب قلبی عروقی ناشی از عفونت SARS-CoV-2، نمونه‌های خون و ادرار در هنگام ثبت‌نام (ویزیت 1) و 28 تا 60 روز پس از ترخیص (بازدید 2) جمع‌آوری شد.

نمونه‌های خون جمع‌آوری شده در سیترات سدیم 0.109 مولار (برای سنجش هموستاز) یا EDTA (برای سایر نشانه‌های زیستی) طبق یک کتابچه راهنمای حمل نمونه، که در همه سایت‌ها ارائه شده بود، نگهداری شدند. نمونه‌های خون به صورت موضعی سانتریفیوژ شدند و پلاسما در 80- درجه سانتی‌گراد در عرض 2 ساعت پس از نمونه‌برداری جدا و منجمد شد. نمونه‌های باقی‌مانده برای ذخیره‌سازی در پایان مطالعه به مخزن زیستی NHS Glasgow منتقل شدند.

تغییرات نشانه‌های زیستی در گردش آسیب قلبی (تروپونین I، NT-proBNP)، التهاب (پروتئین واکنشی C، فریتین)، ترومبوز (نسبت TCT، D-دایمر، فیبرینوژن، فاکتور VIII، آنتی ترومبین، پروتئین C، پروتئین S)، فعال شدن اندوتلیال (فاکتور فون ویلبراند (vWF): GP1bR، (vWF): Ag) و عملکرد کلیه (کراتینین سرم؛ میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR))، تخمین زده شده با استفاده از معادله اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیه (CKD-EPI) و نسبت آلوکالن ادرار: کراتینین) در طول زمان مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه‌های مرکزی، بدون توجه به سایر داده‌های بالینی انجام شد.

نمونه‌های پلاسمای EDTA در دمای 80- درجه سانتی‌گراد در مخزن زیستی گلاسکو تا تجزیه و تحلیل دسته‌ای در پایان مطالعه ذخیره شدند. آنالیزهای بیوشیمیایی در مرکز تحقیقات قلب و عروق بنیاد قلب بریتانیا در گلاسکو انجام شد. نمونه‌های پلاسمای EDTA برای تجزیه و تحلیل تروپونین I و NT-proBNP قلبی با حساسیت بالا ذخیره شدند. تروپونین I (ng ml⁻¹) و NT-proBNP (pg ml⁻¹) در نمونه‌های خون جمع‌آوری شده در ویزیت 1 و بازدید 2 اندازه‌گیری شد. NT-proBNP (pg ml⁻¹) برای ارائه یک اندازه‌گیری

بیوشیمیایی برای بررسی بطن چپ اندازه گیری شد (تغییر درون بیمار در NT-proBNP در پیگیری از ابتدا) و تروپونین I نیز برای ارائه اندازه گیری بیوشیمیایی نکرور میوکارد اندازه گیری شد.

برای اندازه گیری NT-proBNP و تروپونین I قلبی با حساسیت بالا، از یک روش خود کار (i1000SR Abbott Diagnostics, ARCHITECT)، کالیبره شده و کنترل شده با کیفیت با استفاده از معرف های سازنده استفاده کردیم. ما همچنین در طرح ملی تضمین کیفیت خارجی (NEQAS) شرکت کردیم. حد تشخیص تروپونین I 0.0012 ng ml-1 است و مقدار صدک 99 در یک زیرجمعیت سالم 0.0262 ng ml-1 است. ضریب تغییرات بین سنجش برای مواد کنترل با میانگین غلظت تروپونین I به ترتیب 15.43 ng ml-1 و 3.7 0.015 ng-ml-1 % و 7.1% بود.

برای NT-proBNP، ضریب تغییرات برای مواد کنترل 3.6% و 5.5% با میانگین سطح NT-proBNP به ترتیب 5141 pg ml-1 و 1139 pg ml-1 بود. نتایج تروپونین I و NT-proBNP به مرکز آمار زیستی رابرتسون در دانشگاه گلاسکو ارائه شد.

نشانه های هموستاز

جابجایی نمونه

تمام نمونه های پلاسما سیترات سدیم به روشی غیراستاندارد با استفاده از نمونه های بارکد ناشناس توسط یکی از کارکنان آموزش دیده در مخزن زیستی گلاسکو پردازش شدند. نمونه های پلاسمای منجمد متعاقباً روی یخ خشک برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی مرکزی در بخش هماتولوژی در بیمارستان سلطنتی گلاسکو منتقل شدند. این آزمایشگاه از نظر خدمات اعتباربخشی انگلستان معتبر است. نمونه های پلاسما تا زمان تجزیه و تحلیل در دمای 80- درجه سانتی گراد نگهداری شدند و نمونه های باقی مانده برای ذخیره سازی در پایان مطالعه به مخزن بیولوژیک گلاسکو منتقل شدند. آنالیزهای بیوشیمیایی در مرکز تحقیقات قلب و عروق بنیاد قلب بریتانیا در گلاسکو انجام شد

سنجش ها

تمام سنجش های آزمایشگاهی هموستاز با استفاده از معرف های Werfen بر روی آنالایزر Werfen ACL TOP 550/750 یا Werfen ACL AcuStar (فقط VWF:GP1bR) مطابق با دستورالعمل های سازنده با استفاده از یک مقدار معرف Werfen انجام شد. صفحه انعقاد شامل سنجش زمان پروترومبین (PT)، سنجش

زمان پروترومبین جزئی فعال (APTT)، سنجش زمان لخته شدن ترومبین (TCT) و سنجش فیبرینوژن کلاوس با محدوده مرجع طبیعی به ترتیب 9-13 ثانیه، 27-36 ثانیه، 11-15 ثانیه و 1.7-4 اینچ گرم در L-1 (همه از داخل مشتق شده اند) بود. سنجش فیبرین دی-دایمر (ایمونواسی لاتکس) محدوده مرجع $>230 \text{ ng ml-1}$ (مشتق شده توسط سازنده) داشت. سنجش FVIII یک مرحله‌ای با استفاده از معرف SynthASil (ورفن) انجام شد و دارای محدوده 58-152 IU dl-1 بود. VWF: Ag (ایمونواسی لاتکس) و سنجش فعالیت VWF: GP1bR (ایمونواسی نورتابی شیمیایی) به ترتیب دارای محدوده مرجع 51-170 IU dl-1 و 52-172 IU dl-1 (مشتق شده از داخل) بود. فعالیت آنتی ترومبین (کروموژنیک)، پروتئین آزاد S (ایمونواسی لاتکس) و سنجش فعالیت پروتئین C (کروموژنیک) دارای محدوده مرجع 82-123 IU dl-1، 137-75 IU dl-1 و 71-146 dl-1، 1، IU بود. سنجش‌های آزمایشگاهی هموستاز پس از انجام بررسی‌های کنترل کیفی داخلی با استفاده از مواد کنترلی قابل ردیابی با استانداردهای بین‌المللی، مطابق با روش‌های عملیاتی آزمایشگاهی استاندارد تکمیل شد. علاوه بر این، تمام روش‌شناسی مورد استفاده برای اهداف این مطالعه به طور منظم تحت بررسی‌های کنترل کیفیت خارجی از طریق طرح بین‌المللی شناخته‌شده، UKNEQAS است. نتایج آزمایشگاهی مستقیماً در اختیار مرکز آمار زیستی رابرتسون در دانشگاه گلاسکو قرار گرفت.

تصویربرداری چند وجهی

بررسی اجمالی

سی تی روش مرجع برای تصویربرداری از قفسه سینه است و سی تی آنژیوگرافی عروق کرونر و ریه به ترتیب تکنیک‌های مرجع برای تصویربرداری از عروق کرونر و گردش خون ریوی هستند. MRI قلب و عروق برای تصویربرداری آسیب میوکارد توصیه می‌شود. MRI قلب و کلیه در یک سایت مرجع انجام شد: مرکز عالی تصویربرداری، بیمارستان دانشگاه کوئین الیزابت، دانشگاه گلاسکو. این مطالعه به منظور به حداقل رساندن تغییرات اندازه‌گیری که ممکن است در طول اکتساب و تجزیه و تحلیل تصویربرداری ایجاد شود، طراحی شده است. از همه بیماران به جای اسکن‌های مختلف خدمات بیمارستانی، روی همان اسکن‌های MRI و سی تی اسکن اختصاصی تحقیق تصویربرداری شد. همه بیماران 28 تا 60 روز پس از ترخیص تصویربرداری شدند. منطق انجام MRI در این مقطع زمانی، ارزیابی شواهد پایدار آسیب قلبی-کلیوی در مرحله نقاهت بود، زمانی که خطر انتقال عفونت به کارکنان حداقل بود.

CT Scan

یک اسکن سی تی ردیاب 320 (Canon Medical Systems, Aquilion ONE) پوشش کامل قلب را در یک ضربان قلب فراهم می کند. متوپرولول داخل وریدی در مواردی که برای کنترل ضربان قلب مورد نیاز بود استفاده شد (هدف، 60 ضربه در دقیقه (bpm))، و گلیسرین تری نترات زیرزبانی بلافاصله قبل از گرفتن اسکن به همه بیماران داده شد. یک اسکن اسپیرال با دوز کم تشعشع اولیه از قفسه سینه برای ارزیابی جامع ریه ها به دست آمد. یک اسکن با زمان بندی بولوس کنتراست برای ارائه اطلاعات در مورد زمان بندی گردش قلبی ریوی به دست آمد. حجم های بدون کنتراست و کنتراست افزایش یافته در آنژیوگرافی حین حبس نفس با ECG به دست آمد و برای Opacity بهینه شریان ریوی و سیستمیک (کرونری) زمان بندی شد. بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی شدید تحت CT بدون کنتراست قرار گرفتند.

سی تی آنژیوگرافی کرونر اطلاعاتی را در مورد وجود و میزان کلسیفیکاسیون کرونر، بیماری عروق کرونر و اینکه آیا بیماری عروق کرونر انسدادی (محدود کننده جریان) بود یا خیر، از جمله سیستم گزارش بیماری عروق کرونر و داده ها (CAD-RADS) ارائه کرد. اهمیت عملکردی بیماری عروق کرونر با استفاده از CT ذخیره جریان کسری (HeartFlow; FFRCT) ارزیابی شد. یک $FFRCT \leq 0.80$ بیماری انسدادی عروق کرونر را تعریف می کند، که کمترین مقدار را در رگ اندازه می گیرد. اندازه گیری های FFRCT در نقاط از پیش تعیین شده با استفاده از تعاریف استاندارد بخش کرونری به عنوان مرجع انجام شد. مقادیر متوسط FFRCT به ترتیب برای شریان های کرونری نزولی قدامی چپ، سیر کومفلکس و راست در ترکیب با عروق فرعی (یعنی شریان های مورب و شریان های حاشیه ای منفرد) محاسبه شد. مقادیر FFRCT در سطح بیمار شامل تمام این شریان های کرونر می شود.

تصویربرداری عروق ریوی ترومبوز شریانی (آمبولی) را ارزیابی کرد. CT برای مشخص کردن ویژگی های ریوی مرتبط با عفونت کووید - به عنوان مثال، آتلکتازی، Ground Glass و آسیب های ریوی از قبل موجود - به عنوان مثال، آمفییزم استفاده شد. یافته های قلبی و خارج از قلب گزارش شد و طبق استانداردهای محلی مراقبت مدیریت شد.

MRI قلب و عروق

بیماران با استفاده از یک اسکنر MRI 3.0 تسلا (T3) اختصاصی تحقیقات بالینی (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthineers) با دو سیم پیچ سطحی 18 کانالی در جلو و یک سیم پیچ ستون فقرات 32 کانالی در پشت در فاز نگاهت اسکن شدند.

از توالی‌های متوازن حالت پایدار آزاد (SSFP) برای به دست آوردن تصویربرداری سینمایی بطنی در سه صفحه محور بلند، و به دنبال آن یک پشته محور کوتاه از راس تا حلقه دهلیزی-بطنی، هر کدام با 30 فاز، استفاده شد. پارامترهای اسکن معمولی عبارت بودند از: میدان دید (FOV)، $340 \times 286 \text{ mm}$. ضخامت برش، 7 میلی متر، با شکاف 3 میلی متری در پشته محور کوتاه؛ زمان تکرار (TR)، 41.4 اینچ؛ زمان اکو (TE)، 1.51 اینچ؛ زاویه چرخش، 50 درجه؛ و اندازه وکسل، $1.33 \times 1.33 \times 7 \text{ mm}$.

سه محور کوتاه بطن چپ (پایه، میانی و اپیکال) و یک محور طولانی متعامد زمان استراحت طولی (T1)، ثابت زمان آرامش اسپین-شبه شبکه بر حسب میلی ثانیه) توالی‌های بازبایی وارونگی Look-Locker اصلاح شده با حرکت اصلاح شده، بهینه شده و اصلاح شده با موارد زیر به دست آمد. پارامترهای معمولی: FOV، $360 \times 306 \text{ mm}$. ضخامت برش، 8.0 میلی متر؛ اندازه وکسل، $1.9 \times 1.9 \times 8.0 \text{ mm}$ ؛ TR، 264 اینچ؛ TE، 1.12 اینچ؛ زاویه چرخش، 35 درجه؛ حداقل T1، 100 اینچ؛ افزایش زمان وارونگی، 80 میلی ثانیه؛ و پهنای باند، 1085 اینچ هرترز در هر پیکسل.

یک پشته محور کوتاه از زمان آرامش عرضی نقشه‌ها و نماهای محور طولانی متعامد به دست آمد، که به دنبال آن یک تناسب نمایی خودکار برای هر پیکسل پس از اصلاح حرکت تنفسی به دست آمد. در تصویربرداری از یک بازخوانی SSFP تک شات آماده شده با T2 با زمان‌های آماده سازی $T2(TE) = 0$ ، 25 و 55 اینچ، با دوره بهبودی سه ضربان قلب بین اندازه‌گیری‌ها استفاده شد. پارامترهای پروتکل معمولی برای نقشه برداری T2 عبارتند از: FOV، $360 \times 270 \text{ mm}$. ضخامت برش، 8 میلی متر؛ ماتریس، 192×116 ؛ وضوح فضایی، $1.9 \times 1.9 \text{ mm}$. TR، 207.39 اینچ؛ TE، 1.32 اینچ؛ زاویه چرخش، 12 درجه؛ و پهنای باند، 1184 اینچ هرترز در هر پیکسل.

تصاویر تقویتی تاخیری گادولینیوم، از جمله سه محور طولانی و یک پشته محور کوتاه، 10 تا 15 دقیقه پس از تزریق داخل وریدی 0.15 میلی مول بر کیلوگرم-1 گادولینیوم دی اتیل تریامین پنتا استیک اسید (Gd-DTPA)، با استفاده از فاز Magnete-DTPA، با استفاده از (Magazine Health Bayer, Magazine)، به دست آمد. پارامترهای تصویربرداری معمولی عبارتند از: ماتریس، 192×111 . زاویه چرخش، 14 درجه؛ TE، 1.05 اینچ؛ پهناى باند، 1085 اینچ هرتز در هر پیکسل؛ فاصله اکو، 2.1 اینچ؛ و پالس ماشه، 1 اینچ. اندازه وکسل $1.9 \times 1.9 \times 7$ mm بود. سه محور کوتاه بطن چپ (پایه، میانی و اپیکال) و محور بلند متعامد T1 که با حرکت تصحیح شده، بهینه سازی شده و اصلاح شده بازایی و ارونکی Look-Locker انجام شد، 15 دقیقه پس از تجویز کنتراست با پارامترهای معمول زیر بدست آمد: FOV، 360 06×؛ ضخامت برش، 8.0 میلی متر؛ اندازه وکسل، $1.9 \times 1.9 \times 8.0$ mm. TR، 341 اینچ؛ TE، 1.01 اینچ؛ زاویه چرخش، 35 درجه؛ حداقل T1، 100 اینچ؛ افزایش زمان و ارونکی، 80 میلی ثانیه؛ و پهناى باند، 1085 اینچ هرتز در هر پیکسل.

تجزیه و تحلیل MRI قلب و عروق

اسکن های MRI قلب و عروق توسط یک رادیولوژیست معتبر (G.R.) با بیش از 15 سال تجربه تجزیه و تحلیل تصویر) بررسی و گزارش شد. یک تحلیلگر تصویر منفرد (K.M.) با < 8 سال تجربه تجزیه و تحلیل تصویر) همه داده ها را تجزیه و تحلیل کرد که متعاقباً توسط C.B. مورد بررسی قرار گرفت (با بیش از 15 سال تجربه تجزیه و تحلیل تصویر).

محدوده های مرجع

محدوده مرجع محلی و معاصر با استفاده از اسکنر Siemens MRI 3T (MAGNETOM Prisma Healthineers) در طول دوره مشابه مطالعه حاضر به دست آمد و با استفاده از نرم افزار اختصاصی (نرم افزار cvi42 برای MRI قلب و عروق، نسخه 5.10، Circle Cardiovascular) برای استخراج میانگین ها، محدوده مرجع حداکثر و حداقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این بسته نرم افزاری همچنین برای آنالیز MRI قلب و عروق شرکت کنندگان در مطالعه استفاده شد.

عملکرد بطنی

آنالیزهای تصویربرداری با استفاده از نرم افزار اختصاصی MRI قلب و عروق (نرم افزار cvi42 (نسخه 5.10، Circle Cardiovascular) انجام شد. اندازه گیری های معمول گزارش شده از عملکرد بطن چپ و بطن راست طبق دستورالعمل های معاصر انجام شد. خطوط اندوکارد و اپی کاردیال بطنی به صورت دستی در انتهای دیاستول و انتهای سیستول، ترسیم شد. عضلات پاپیلاری از توده میوکارد حذف و در حجم گنجانده شدند. کرنش کلی بطن چپ (محیطی، طولی و شعاعی) و کرنش کلی بطن راست (طولی) با استفاده از ماژول ردیابی بافت نرم افزار برای تعیین مقادیر پیک برای هر پارامتر استخراج شد. نواحی دهلیزی به صورت دستی بر روی نماهای محور بلند افقی چهار حفره ای در دیاستول دهلیزی (تعریف شده با توجه به بسته شدن دریچه میترال) کشیده شد.

نقشه برداری پارامتریک

اسکن های T1 و T2 تصحیح شده با حرکت با استفاده از نرم افزار اختصاصی (نرم افزار cvi42 (نسخه 5.10، Circle Cardiovascular) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تک تک تصاویر برای اطمینان از موفقیت آمیز بودن تصحیح حرکت بررسی شدند. نقشه های پارامتری تولید شد و میوکاردهای با آرتیفکت هایی که کیفیت تشخیصی و/یا دقت اندازه گیری را مختل می کردند، از جمله پیکسل ها/بخش های با $R2 < 0.99$ ، از تجزیه و تحلیل حذف شدند.

مرزهای اپیکارد و اندوکارد به صورت دستی ترسیم شدند و فقط بافت میوکارد با افست اپی کاردیال و اندوکارد 10% اعمال شد تا از اثرات حجمی جزئی جلوگیری شود. نقاط درج شده بطن راست برای تقسیم بندی میوکارد طبق مدل بطن چپ بخش انجمن قلب آمریکا استفاده شد. برای مخزن خون قبل از کنتراست و پس از کنتراست T1، مناطق مورد نظر در داخل حفره بطن چپ بر روی سه نقشه محور کوتاه، با مراقبت برای جلوگیری از آرتیفکت و عضلات پاپیلاری ترسیم شد.

مقادیر هماتوکریت در روز بازدید مطالعه به دست آمد. مناطق مورد علاقه اضافی به صورت دستی بر روی یک ناحیه نماینده سراتوس قدامی، که از پشته T2 شناسایی شده است، کشیده شد.

تصویربرداری تاخیری افزایش گادولینیوم

آرشیو تصاویر افزایش تاخیری گادولینیوم برای هر بیمار در ابتدا از نظر کیفیت تصویر و مصنوعات مورد بررسی کیفی قرار گرفت. مجموعه تصویربرداری شامل پشته محور کوتاه و سه یا چند نمای محور بلند متعامد بود.

الگوهای گادولینیوم دیررس میوکارد از پیش تعریف شده بودند. آنها شامل میوکاردیت، انفارکتوس میوکارد، کاردیومیوپاتی غیر ایسکمیک و ترومبوز میکروواسکولار بودند. محل افزایش گادولینیوم در ساب آندوکاردیال، دیواره میانی، فوق اپیکارد یا پریکارد تعریف شد. افزایش وضوح بیش از حد میوکارد در سپتوم پایه در بازسازی تصویر CT قلب مورد بررسی قرار گرفت، و در صورت سازگاری با شریان سوراخ کننده سپتوم، این ویژگی از تجزیه و تحلیل‌های افزایش گادولینیوم اواخر حذف شد. افزایش بیش از حد وضوح در نقاط درج بطن راست ممکن است در افراد بدون بیماری قلبی مشاهده شود. بنابراین، این ویژگی به عنوان آسیب شناسی تعریف نشد.

تکنیک پهنای کامل در نصف حداکثر (FWHM) برای ارزیابی تصویربرداری افزایش گادولینیوم دیررس میوکارد بر اساس بررسی متون توسط K.M. مورد استفاده قرار گرفت، زیرا گزارش شده است که این روش بسیار تکرارپذیر است و کمتر منجر به "گزارش بیش از حد" وسعت افزایش تاخیری گادولینیوم در مقایسه با روش‌های دیگر می‌شود. تکنیک FWHM به عنوان روش کمی سازی نیمه خودکار بهینه در بیماران مشکوک به میوکاردیت دارای طبقه بندی خطر توصیف می‌شود که قوی ترین ارتباط را با حوادث نامطلوب قلبی عمده نشان می‌دهد. افزایش دیررس گادولینیوم بر اساس الگوی (توزیع) هر بخش و هر بیمار گزارش شد. دسته بندی‌های سبب شناختی الگوی افزایش دیررس گادولینیوم شامل غیر ایسکمیک، ایسکمیک، مخلوط، میکروترومبی، سایر یا هیچ کدام بود. افزایش دیررس گادولینیوم به عنوان درصد توده بطن چپ اندازه گیری شد.

پروتکل MRI کلیه

MRI چند پارامتری کلیه شامل تصویربرداری تشریحی و نقشه برداری T1 و T2 لوکال بود. حجم (ml)، T1 لوکال (ms) و T2 (ms) در نواحی مورد علاقه به دست آمده در قشر و مدولای هر کلیه ثبت شد و سپس مقادیر میانگین این پارامترها برای هر دو کلیه تعیین شد. تمایز کورتیکومدولاری منعکس کننده تفاوت در کنتراست بافتی در تصویربرداری با وزن T1 به دلیل زمان کوتاهتر آرام شدن T1 قشر نسبت به بصل النخاع است که این م ساله به تفاوت در محتوای آب بین بیماری دو بافت نسبت داده می‌شود. تمایز کورتیکومدولاری، که در اینجا به عنوان نسبت قشر T1 تقسیم بر T1 مدولا گزارش شده است، ممکن است در بیماری کلیوی کاهش یابد.

تصاویر معاینه حبس نفس درون یابی شده عرضی (VIBE)، با و بدون کنتراست، برای ارزیابی حجم کلیه به دست آمد. برای توالی های T1 و T2، برش های کرونال و ابلیک منفرد که از طریق مرکز هر دو کلیه قرار گرفته اند، با تنفس در هنگام بازدم به دست آمدند. در بیمارانی که هر دو کلیه آنها توانند به وضوح نشان داده نمیشود، کلیه راست در اولویت قرار گرفت.

نقشه های T1 با استفاده از یک توالی بازتابی وارونگی (MOLLI) Look-Locker با بازخوانی واقعی FISP تک شات به دست آمد. تصاویر در هشت زمان وارونگی مختلف (الگوی 5(3)3) با TI شروع 180 میلی ثانیه و افزایش 80 میلی ثانیه به دست آمد. تصحیح حرکت و برازش نقشه T1 با استفاده از بازسازی بازتابی وارونگی حساس به فاز اجرا شده در نرم افزار vendor (Myomaps, VE11C, زمینس) انجام شد. سایر پارامترهای تصویربرداری عبارت بودند از: FOV, 213 mm 360 ×. ضخامت برش، 5 میلی متر؛ ماتریس، 190 × 240؛ وضوح فضایی، 1.5 × 1.5 mm. TE 1.2 اینچ؛ زاویه چرخش، 35 درجه؛ و پهنای باند، 1096 اینچ هر تیز در هر پیکسل. پروتکل T1 اولیه از یک TR 550 اینچ (که TI های 130، 210، 210، 680، 760، 1,230، 1,310، 1,780 و 2,330 میلی ثانیه را تولید می کند) به اشتباه استفاده کرد. توالی نگاشت ترجیحی T1 دارای TR 1000 میلی ثانیه برای تولید طیف و سیع تری از TI بود (130، 210، 1130، 1210، 2130، 2210، 3130 و 4130 اینچ). پس از اصلاح، همه شرکت کنندگان بعدی با استفاده از پروتکل های TR 550-ms و TR 1000- ms اسکن شدند. در صورت وجود، TR 1000 میلی ثانیه ترجیحاً در تجزیه و تحلیل استفاده شد، اما شرکت کنندگانی که فقط تصاویر TR 550 میلی ثانیه داشتند نیز مستثنی نشدند.

نقشه های T2 با استفاده از یک توالی اکو گرادیان بازتابی وارونگی سریع با زاویه پایین (FLASH) با TR، 389 میلی ثانیه به دست آمد. TE، 1.4 اینچ؛ ضخامت برش، 5 میلی متر؛ FOV، 213 mm 360 ×؛ ماتریس، 182 × 240؛ و وضوح فضایی، 1.5 × 1.5 میلی متر.

تصاویر T1 VIBE با استفاده از توالی اکو گرادیان بازتابی وارونگی FLASH با TR، 3.1 اینچ به دست آمد. TE، 1.22 اینچ؛ اشباع چربی بازتابی وارونگی ضعیف شده طیفی (SPAIR). ضخامت برش، 1.5 میلی متر؛ FOV، 308 mm 380 ×؛ ماتریس، 192 × 256؛ و وضوح فضایی 1.5 × 1.5 mm.

تجزیه و تحلیل MRI کلیه

تجزیه و تحلیل تصویربرداری با استفاده از یک ماکرو ImageJ سفارشی (ImageJ, National Institutes of Health) توسط K.J.M., P.H.B انجام شد. یک تکنیک آستانه سازی روی نقشه های MRI T1 کلیه برای

بخش‌بندی قشر و مدولا، ایجاد دو ناحیه برای $T1 (ms)$ ، به استثنای پلوئیس کلیه، اعمال شد. این مناطق بر روی نقشه‌های MRI T2 کلیه قرار گرفتند که امکان اندازه‌گیری $T2 (ms)$ را فراهم می‌کرد. تمایز کورتیکومدولاری کلیه با تقسیم مقادیر قشر بر مقادیر مدولا محاسبه شد. حجم کل کلیه (ml) با ردیابی دستی کلیه بر روی چند برش برای تعیین ناحیه‌ای که نرم‌افزار در ضخامت برش برای تعیین حجم ضرب می‌کند، تعیین شد. به طور کلی، مقادیر میانگین اندازه‌گیری‌ها برای هر کلیه برای نشان دادن مقادیر چپ و راست گرفته شد.

Blinding

اقدامات Blinding برای به حداقل رساندن سوگیری از پیش تعریف شده بود. بیماران قبل از انجام اسکن، پرسشنامه‌های وضعیت سلامت را تکمیل کردند و از نتایج اسکن بی‌اطلاع بودند. ارزیابان آنالیزهای آزمایشگاهی مرکزی به طور مستقل کار کردند. به طور خاص، رادیولوژیست‌هایی که اسکن‌های MRI و CT را گزارش می‌کنند، از نتایج سایر روش‌های تحقیقاتی - یعنی ECG، بیومارکرهای خون و پرسشنامه‌های بی‌اطلاع بودند. به همین ترتیب، محققانی که ECG، FFRCT و آنالیزهای آزمایشگاهی را انجام دادند از یافته‌های تصویربرداری بی‌اطلاع بودند. متخصص قلب و عروق (K.M.) آنالیزهای کمی MRI در آزمایشگاه اصلی را بر روی اسکن‌های ناشناس در یک ایستگاه اختصاصی، بدون دسترسی به داده‌های بالینی دیگر انجام داد. متخصص قلب که خواندن ثانویه (C.B.) اسکن‌های MRI را انجام داد، نسبت به داده‌های مطالعه Blind شد. متخصصان قلب که پانل قضاوت بالینی را تشکیل دادند، از معیارهای پیامد گزارش شده توسط بیمار بی‌اطلاع بودند. آنها همچنین از قضاوت سایر اعضای هیأت نیز بی‌اطلاع بودند.

دستاوردها

نتیجه اولیه

پیامد اولیه از پیش تعریف شده تشخیص میوکاردیت بود که زیر گروه آسیب حاد میوکارد است.

تشخیص میوکاردیت مستعد امری گیج کننده به علت سوگیری در تشخیص است. مطالعات اخیر در مورد COVID-19 از معیارهای تشخیصی تغییر یافته Lake Louise پیروی نکرده است. بر این اساس، برای محدود کردن پتانسیل سوگیری، یک پروتکل تشخیصی را برای نتیجه اولیه از پیش تعیین کردیم که شامل حضور گروهی از متخصصان قلب با تجربه است. بررسی های پانل بر اساس یک منشور از پیش تعیین شده انجام شد.

معیارهای تشخیصی میوکاردیت شامل معیارهای تست بالینی و تشخیصی مربوطه بود. یافته های بالینی مثبت شامل درد قفسه سینه، پریکاردیت یا شبه ایسکمیک بود. شروع جدید تنگی نفس؛ تنگی نفس تحت حاد/مزمن؛ تپش قلب؛ آریتمی غیر قابل توضیح؛ سنکوپ سقط مرگ ناگهانی قلبی؛ و شوک قلبی غیر قابل توضیح بود. یافته های تست مثبت شامل (1) ویژگی های ECG. (2) تروپونین I افزایش یافته (حد مرجع بالای صدک 99 بالای جنسیت: زن: $ng\ L-1\ 16 <$ ، مرد: $ng\ L-1\ 34 <$ ؛ سنجش Abbott Architect STAT Tnl). (3) ناهنجاری های عملکردی و ساختاری در تصویربرداری قلب (اکوکاردیوگرافی، آنژیوگرافی یا MRI). و (4) MRI توصیف بافتی، از جمله ادم میوکارد و افزایش دیررس گادولینیوم با توزیعی در راستای معیارهای تشخیصی Lake Louise اصلاح شده برای میوکاردیت بود. همچنین آسیب شناسی حاد و مزمن میوکارد را می توان با استفاده از MRI شناسایی، تفکیک و تعیین کرد.

اگر حداقل یک یافته بالینی و حداقل یک معیار تست تشخیصی از دسته های مختلف مشاهده می شد که باید در شرایط زیر باشد: در غیاب (1) بیماری عروق کرونر قابل تشخیص آنژیوگرافی (تنگی عروق کرونر $\leq 50\%$) و (2) بیماری قلبی عروقی یا علل خارج از قلب از قبل شناخته شده که می تواند این سندرم را توضیح دهد (به عنوان مثال، بیماری دریچه، بیماری مادرزادی قلب یا پرکاری تیروئید). با افزایش تعداد معیارهای برآورده شده، احتمال وجود میوکارد افزایش می یابد. اگر بیمار بدون علامت بود، حداقل دو معیار تشخیصی لازم است.

قضاوت در مورد نتیجه اولیه

تشخیص میوکاردیت مستعد امری گیج کننده به علت سوگیری در تشخیص است. مطالعات اخیر در مورد COVID-19 از معیارهای تشخیصی تغییر یافته Lake Louise پیروی نکرده است. بر این اساس، برای محدود

کردن احتمال سوگیری، یک پروتکل تشخیصی را برای نتیجه اولیه از پیش تعیین کردیم که شامل حضور گروهی از متخصصان قلب با تجربه است. بررسی ها بر اساس یک منشور از پیش تعیین شده انجام شد.

مشاوران قلب و عروق ($n = 14$) که مستقل از تیم تحقیقاتی بودند به عنوان ارزیاب دعوت شدند. اطلاعاتی در مورد بیانیه گروه کاری انجمن قلب و عروق اروپا در مورد بیماری میوکارد و پریکارد، منشور و موارد آموزشی به آنها ارائه شد. متخصصان قلب در مورد هویت بیماران و مراقبت های بالینی آنها بی اطلاع بودند. قضاوت ها توسط محقق (A.M.) با استفاده از نرم افزار Teams (Microsoft) همگام سازی شد.

هر متخصص قلب به طور مستقل داده های بالینی، از جمله تاریخچه پزشکی، بیومارکرها، ECG و گزارش های رادیولوژی CT قفسه سینه، سی تی آنژیوگرافی ریه، سی تی آنژیوگرافی عروق کرونر و MRI قلب را ارزیابی کرد. اطلاعات بالینی منبع شناسایی نشده (به عنوان مثال، تصاویر اسکن) در صورت درخواست در دسترس قرار گرفت. معیارهای تشخیصی به صورت کلمه به کلمه از گروه کاری انجمن قلب و عروق اروپا در مورد بیماری میوکارد و پریکارد رونویسی شده است. با میوکاردیت مشکوک بالینی اگر $1 \leq$ تظاهر بالینی و $1 \leq$ معیار تشخیصی از دسته های مختلف (یا 2 معیار تشخیصی $2 \leq$ در بیماران بدون علامت نشان داده شود)، در غیاب تنگی بیش از 50٪ در عروق کرونر اپیکارد، مشاهده شد کسب کردند. معیارهای «تظاهرات بالینی» 1 امتیاز برای درد حاد قفسه سینه (شبه ایسکمیک و پریکارد) دارند. شروع جدید یا بدتر شدن تنگی نفس یا خستگی (در حالت استراحت و در هنگام فعالیت) با یا بدون علائم نارسایی قلب راست یا چپ نیز تپش قلب / سنکوپ / مرگ ناگهانی قلبی سقط شده و شوک قلبی غیر قابل توضیح معیارهای تشخیصی شامل 1 امتیاز هستند. (1) ویژگی های ECG/Holter، از جمله بلوک دهلیزی-بطنی، بلوک شاخه ای و تاکی کاردی های فوق بطنی یا بطنی است (2) افزایش نشانگرهای میوکاردوسیتولیز (به عنوان مثال، تروپونین). (3) ناهنجاری های تصویربرداری عملکردی یا ساختاری در اکوکاردیوگرافی، MRI قلب یا بطن چپ. و (4) خصوصیات بافت توسط MRI قلبی (معیارهای تغییر یافته لیک لوئیز) نیز یک امتیاز را در بر میگیرند.

هر متخصص قلب به طور مستقل احتمال (موجود نیست / بعید / محتمل / بسیار محتمل) التهاب میوکارد (میوکاردیت) را بر اساس تظاهرات بالینی و معیارهای تشخیصی خلاصه بر اساس هر بیمار تعیین می کند. به طور خاص، طبقه بندی احتمال میوکاردیت با امتیاز خلاصه این معیارها، از جمله 1 امتیاز برای معیارهای بالینی و حداکثر 4 امتیاز برای معیارهای تشخیصی مشخص می شود: "عدم وجود" = 0-1، "بعید" = 2، "احتمال" = 3 و "بسیار محتمل" = 4 یا بیشتر. بنابراین، قضاوت بر اساس معیارهای تشخیصی خاص، مطابق با دستورالعمل های بالینی توزین شد.

هر مورد به طور مستقل توسط پنج متخصص قلب مورد قضاوت قرار گرفت. قضاوت برای هر شرکت کننده با هم جمع شد و تشخیص نهایی بر اساس هر شرکت کننده بر اساس احتمال متوسط مبنی بر قضاوت های پنج متخصص قلب بود. تعیین آنها نیز به شکل دودویی طبقه بندی شد (موجود نیست/بعید = خیر؛ محتمل/خیلی محتمل = بله).

موارد کنترل نیز مورد ارزیابی قرار گرفت و قضاوتها بدون توجه به وضعیت COVID-19 انجام شد. هر ارزیاب 30 مورد را مجدداً ارزیابی کرد تا تنوع را ارزیابی کند تا قابلیت اطمینان آزمون-آزمون مجدد را ارزیابی کند.

نتایج ثانویه

آسیب میوکارد بر اساس علت طبقه بندی شد. اندوتیپ های بالقوه عبارت بودند از:

1. میوکاردیت SARS-CoV-2

2. کاردیومیوپاتی استرس حاد

3. ایسکمی میوکارد / اختلال در پرفیوژن به عنوان یک عامل استرس زا التهاب

4. میوپریکاردیت عفونی (عفونت غیر کووید)

5. التهاب میوکارد (سمی) ناشی از دارو

6. میوکارد ایدیوپاتیک با یا بدون التهاب پریکارد

تعاریف

اندوتیپ های آسیب حاد میوکارد شامل انفارکتوس میوکارد طبق تعریف چهارم جهانی انفارکتوس میوکارد و میوکاردیت (التهاب میوکارد، ایسکمی یا کاردیومیوپاتی استرسی) است که در قالب پیامدهای ثانویه بودند.

تعاریف پیامدهای ثانویه

این تعاریف با راهنمایی های کارگروه ویژه مدیریت کووید-19 انجمن اروپایی قلب و عروق، انفارکتوس حاد میوکارد، عروق کرونر و گروه کاری بیانیه موضع انجمن قلب و عروق اروپا در مورد بیماری های میوکارد و پریکارد مطابقت دارد.

میوکاردیت ناشی از SARS-CoV-2

معیارهای تشخیصی برای میوکاردیت ویروسی مشکوک بالینی، از جمله تظاهرات بالینی و معیارهای تشخیصی، در جدول تکمیلی 2 ارائه شده است. تشخیص میوکاردیت بالینی در صورت وجود ≤ 1 تظاهر بالینی و ≤ 1 معیار تشخیصی از دسته های مختلف در غیاب (1) بیماری عروق کرونر با آنژیوگرافی قابل تشخیص (تنگی عروق کرونر $\leq 50\%$) و (2) بیماری قلبی عروقی از قبل موجود یا علل خارج از قلب که می تواند سندرم را توضیح دهد (به عنوان مثال، بیماری دریچه، بیماری مادرزادی قلب یا پرکاری تیروئید) تایید میشود. سوء ظن با تعداد معیارهای برآورده شده افزایش میابد. اگر بیمار بدون علامت باشد، 2 معیار تشخیصی باید رعایت شود. این معیار با آگاهی از اینکه بیوپسی اندومیوکارد برای معیارهای ویروس شناسی به دلایل لجستیکی مربوط به ارائه خدمات در طول همه گیری در دسترس نخواهد بود، اتخاذ شد.

کاردیومیوپاتی استرس حاد

سندرم تاکوتسوئو: آسیب میوکارد ثانویه به اختلالات میوکارد بدون درگیری عروق کرونر. سندرم تاکوتسوئو با ناهنجاری های خاص حرکت دیواره بطن چپ (به عنوان مثال، بالون کردن آپیکال) و عدم افزایش دیررس گادولینیوم همراه با ادم مشخص می شود. معیارهای تشخیصی در سند اجماع کارشناسان بین المللی در مورد سندرم تاکوتسوئو (قسمت اول) ارائه شده است:

ویژگی های بالینی، معیارهای تشخیصی و پاتوفیزیولوژی:

1. بیماران اختلال عملکرد گذرا بطن چپ (هیپوکینزی، آکینزی یا دیسکینزی) را نشان می دهند که به صورت بالون شدن آپیکال یا ناهنجاری های حرکتی دیواره میانی، پایه یا لوکال ظاهر می شود. درگیری بطن راست نیز می تواند وجود داشته باشد. ناهنجاری حرکت دیواره منطقه ای معمولاً فراتر از یک توزیع عروقی اپی کاردیال گسترش می یابد. با این حال، موارد نادری می تواند وجود داشته باشد که در آن ناهنجاری حرکتی دیواره منطقه ای در محدوده میوکارد که تحت فشار یک شریان کرونر است باشد (سندرم کانونی تاکوتسوئو).

2. یک محرک احساسی، فیزیکی یا ترکیبی می تواند قبل از رویداد سندرم تاکوتسوبو وجود باشد، اما این امر الزامی نیست.
3. اختلالات عصبی (به عنوان مثال، خونریزی زیر عنكبوتیه، سکته مغزی / حمله ایسکمیک گذرا یا تشنج) و همچنین فنوکروموسیتوم ممکن است به عنوان محرک برای سندرم تاکوتسوبو عمل کنند.
4. ناهنجاری های جدید در ECG وجود دارد (ارتفاع قطعه ST، فرورفتگی قطعه ST، وارونگی موج T یا طولانی شدن QTc). با این حال، موارد در نادر هیچ گونه تغییر ECG وجود ندارد.
5. سطح بیومارکرهای قلبی (تروپونین و کراتین کیناز) در اکثر موارد به طور متوسط افزایش می یابد. افزایش قابل توجه پپتید ناتریورتیک مغز نیز شایع است.
6. بیماری انسدادی عروق کرونر یک تناقض در سندرم تاکوتسوبو نیست.
7. بیماران شواهدی از میوکاردیت عفونی ندارند.
8. زنان یائسه عمدتاً تحت تأثیر قرار می گیرند.

-ایسکمی میوکارد / اختلال در پرفیوژن به عنوان یک عامل استرس زا التهاب

در این مطالعه، ما از یک $FFRCT \leq 0.80$ (آستانه ایسکمیک) در یک شریان کرونر اصلی یا یک شریان کرونر مسدود شده استفاده کردیم که توسط سی تی آنژیوگرافی کرونر نشان داده شد (رهنمودهای ESC revascularization).

-میوپریکاردیت عفونی (عفونت غیر کووید)

-التهاب میوکارد (توکسیک) ناشی از دارو

-میوکارد ایدیوپاتیک با یا بدون التهاب پریکارد

پیامدهای کلیوی

عملکرد کلیه با استفاده از eGFR دوران نقاهت (CKD-EPI39) و آلبومینوری ارزیابی شد. MRI چند پارامتری کلیه در 28-60 روز اطلاعاتی را در مورد بیماری پارانثیم کلیه ارائه کرد.

وضعیت سلامت و معیارهای نتیجه گزارش شده توسط بیمار

پرسشنامه ها توسط شرکت کنندگان در هنگام ثبت نام (ویزیت 1) و 28 تا 60 روز پس از آخرین قسمت مراقبت های بیمارستانی (ویزیت 2) تکمیل شد. وضعیت سلامتی خود گزارش شده با استفاده از پرسشنامه عمومی EuroQOL EQ-5D-5L و پرسشنامه (Brief-IPQ) مورد ارزیابی قرار گرفت. برای ارزیابی اختلالات اضطرابی و افسردگی از پرسشنامه سلامت بیمار-4 (PHQ-4) استفاده شد. شاخص وضعیت فعالیت دوک (DASI) برای ارزیابی حداکثر مصرف اکسیژن پیش بینی شده (ml/kg/min)، اندازه گیری ظرفیت هوازی، و ظرفیت عملکردی استفاده شد - نمره بالاتر نشان دهنده عملکرد فیزیکی بیشتر است. پرسشنامه بین المللی (IPAQ-SF) انواع و شدت فعالیت بدنی و زمان نشستن را که افراد به عنوان بخشی از زندگی روزمره خود انجام می دهند، اندازه گیری می کند. این امتیاز کل فعالیت بدنی را در دقیقه که معادل متابولیک در هفته است منعکس می کند.

پیگیری طولی برای نتایج بالینی

از شرکت کنندگان دعوت شد تا برای ارزیابی های بعدی SAE ها، از جمله مرگ و بستری مجدد و استفاده از منابع NHS، از جمله رویه ها، بازدید از کلینیک سرپایی و نسخه های دارو، رضایت دهند. اعضای بالینی تیم تحقیقاتی سوابق سلامت الکترونیکی را بدون تماس شرکت کننده در راستای پروتکل و منشور از پیش تعریف شده ارزیابی

کردند. SAE های قلبی عروقی و تنفسی به طور مستقل توسط کمیته رویداد بالینی مورد بررسی و قضاوت قرار گرفتند. رویدادها با هماهنگی واحد آزمایشات بالینی وارد پایگاه داده شدند.

آمار

تجزیه و تحلیل های آماری در یک طرح پیش تعریف شده وجود داشتند. روش های آماری در جداول شرح داده شده است.

محاسبه اندازه نمونه

پیامد اولیه میوکاردیت (التهاب میوکارد) بود، و تجزیه و تحلیل اولیه نسبت بیماران با پیامد اولیه را با ویزیت 2 تعیین کرد. احتمال میوکاردیت بر اساس احتمال میانه از کمیته قضاوت بالینی تعیین شد. برای تشخیص ارتباط بین سابقه بیماری قلبی عروقی از قبل موجود و التهاب میوکارد (میوکاردیت)، شیوع بیماری قلبی عروقی قبلی را 25 درصد در جمعیت مورد مطالعه فرض کردیم و بروز التهاب میوکارد در افراد با یا بدون بیماری قلبی عروقی قبلی به ترتیب 33 و 10 درصد محاسبه شد. برای داشتن 80 درصد قدرت برای تشخیص این تفاوت، ما محاسبه کردیم که 140 شرکت کننده (35 با مشکلات قلبی، 105 بدون) با اطلاعات کامل مورد نیاز است. با پیش بینی اینکه 10 تا 15 درصد از شرکت کنندگان ممکن است تصویربرداری ناقص داشته باشند (به عنوان مثال، مصنوعات یا کلاستروفوبیا)، حجم نمونه مورد نظر برای تکمیل بازدید تصویربرداری 160 بود.

آنالیزهای زیر گروهی از پیش تعیین شده برای بیماران بدون بیماری قلبی عروقی در نظر گرفته شده است، همانطور که با عدم وجود (1) بیماری قلبی عروقی قبلی و (2) بیماری انسدادی عروق کرونر در CT آنژیوگرافی کرونر تعریف شده است. وضعیت بیماری قلبی عروقی با (1) سابقه قلبی بیماری قلبی عروقی و (2) درمان از پیش انجام شده تعیین و تعریف شد. ارتباط بین غلظت های در گردش بیومارکرها، پیامدهای گزارش شده توسط بیمار و تغییرات آنها در طول زمان و پیامدهای اولیه و ثانویه ارزیابی شد. آزمون های معنی داری با مقادیر P دو طرفه با فواصل اطمینان برای اندازه های اثر تخمینی و معیارهای ارتباط همراه هستند. عرض فواصل اطمینان برای تعدد تنظیم نشده است. مقادیر P برای تفاوت های زیر گروهی به ترتیب با استفاده از آزمون دقیق فیشر و

آزمون کروسکال-والیس برای داده های طبقه بندی و پیوسته محاسبه شد. مقادیر P کمتر از 0.05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

مدیریت کارآزمایی و جدول زمانی

این مطالعه در راستای دستورالعمل های فعلی جهت ایجاد عملکرد مناسب بالینی در کارآزمایی های بالینی و دستورالعمل های STROBE69 انجام شد. یک گروه مدیریت مطالعه شامل افرادی بود که مسئول مدیریت روزانه مطالعه بودند، از جمله محقق ارشد، مدیر پروژه و نمایندگان از آزمایشگاه های علمی. وظیفه های این گروه شامل تسهیل مطالعه، اطمینان از رعایت پروتکل و انجام اقدامات مناسب برای حفاظت از شرکت کنندگان و کیفیت خود مطالعه بود. تصمیم گیری در مورد ادامه یا خاتمه مطالعه یا اصلاحات اساسی در پروتکل بر عهده اسپانسر بود. گروه مدیریت مطالعه در فواصل زمانی هفتگی از مه 2020 تا اکتبر 2021 تشکیل جلسه داد.

یک گروه راهبری علمی بر این مطالعه نظارت کلی داشت. این مطالعه برای انجام و گزارش سریع در پاسخ به نیاز جهانی به اطلاعات در مورد COVID-19 طراحی شده است.

اخلاق

این مطالعه توسط سرویس اخلاق پژوهشی ملی انگلستان (مرجع NS/0066/20) تایید شده است.

خلاصه گزارش