

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Koronarinis sindromas, sergant uždegiminėmis širdies ligomis**  
**Coronary Syndrome in Patients with Inflammatory Heart Diseases**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Paulina Petraitytė** VI kursas, 11 gr.

Katedra/Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Asist. dr. Odeta Kinčiniene

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas [paulina.petraityte@mf.stud.vu.lt](mailto:paulina.petraityte@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

**Pavadinimas:** Koronarinis sindromas, sergant uždegiminėmis širdies ligomis

**Įvadas:** Širdies uždegiminės ligos pediatrijoje išlieka iššūkiu, dėl staigių letalių išeičių. Ūminį vaikų miokarditą dažniausiai sukelia virusinė infekcija - adenovirusai, enterovirusai, parvovirusas B19 ir žmogaus herpes virusas. Sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas-2, galintis sukelti dauginį uždegimo sindromą dažnai pažeidžia ir širdį. **Tyrimo tikslas:** Įvertinti vaikų, kuriems buvo nustatytos miokardo uždegiminės ligos, klinikinių simptomų (objektyviosios apžiūros, laboratorinių tyrimų, širdies instrumentinių tyrimų rezultatų) ryšį su miokardo pažeidimo intensyvumu, vertinant troponino I koncentraciją kraujyje. **Metodika:** Sisteminei literatūros apžvalgai buvo naudota MEDLINE duomenų bazė. Naudoti raktažodžiai: „((((myocarditis) OR (perimyocarditis)) OR (chest pain)) OR (elevated troponin)) OR (coronary syndrome)) AND (children),“ bei papildomi filtrai. Įtrauktos publikacijos nuo 2017-04-01 iki 2022-04-01. Įtraukta 12 mokslinių publikacijų, atitinkusių įtraukimo kriterijus. Statistinė analizė buvo atlikta naudojantis IBM SPSS 26.0 ir MS Excel programomis. **Rezultatai ir išvados:** Stebėta statistiškai reikšminga koronarinio sindromo bei T dantelio inversijos koreliacija. Esant didesnei troponino I vertei dažnesnis skausmas krūtinėje, karščiavimas ir virškinamojo trakto simptomai, nei dispnėja ar sinkopės. Pacientams, kuriems nustatyta mažesnė troponino I vertė būdingi širdies nepakankamumo simptomai. Didesnės troponino vertės grupėje būdinga sinusinė tachikardija, dažnesnės diskinezės ir širdies vožtuvų pažeidimos. Mažesnės troponino I vertės grupėje būdingesni EKG pokyčiai – ST segmento pokyčiai, T dantelio inversija. Taip pat su šia grupe asocijuojamas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, edema, skystis perikardo ertmėje, vėlyvasis gadolinio kaupimas, miokardo sienelės pokyčiai. Krūtinės skausmas, širdies nepakankamumas, dispnėja, nuovargis ir sinkopės būdingesnis kitos etiologijos grupės pacientams.

**RAKTAŽODŽIAI:** koronarinis sindromas, krūtinės skausmas, vaikai, padidėjęs troponino I kiekis, miokarditas, perimiokarditas.

## SUMMARY

**Title:** Coronary Syndrome in Patients with Inflammatory Heart Diseases

**Introduction:** Inflammatory heart disease in children often remains a clinical challenge sometimes associated with sudden cardiac death. The most common etiology of myocarditis in children is viral infection caused by adenoviruses, enteroviruses, parvovirus B19 or human herpes virus. Severe acute respiratory syndrome coronavirus - 2 can cause multisystem inflammatory syndrome and also affect the heart. **Aim:** To evaluate the

relationship between clinical symptoms in children with inflammatory myocardial disease and the intensity of myocardial damage by assessing the level of troponin I in the blood. **Methods:** MEDLINE (PubMed) database was used for systematic literature review information search. The keywords "((((myocarditis) OR (perimyocarditis)) OR (chest pain)) OR (elevated troponin)) OR (coronary syndrome)) AND (children)" were used. Additional filters were applied: language, age, type, publication year. Publications from 2017-04-01 to 2022-04-01 were used. 12 scientific publications meeting the inclusion criteria were included. Statistical analysis was performed using IBM SPSS 26.0 and MS Excel programs. **Results and conclusions:** A statistically significant correlation between coronary syndrome and T wave inversion was observed. Chest pain, fever and gastrointestinal symptoms were more common than dyspnoea or syncope at higher troponin I value patients group. Patients with lower troponin I values had symptoms of heart failure. The higher troponin group was associated with sinus tachycardia, more frequent dyskinesia, and valvular lesions. In the group with lower troponin I value, the changes in the ECG were more expressed. Changes in the ST segment, inversion of the T wave. Same group was associated with left ventricular dysfunction, edema, pericardial effusion, late gadolinium accumulation, myocardial wall changes. Chest pain, heart failure, dyspnea, fatigue, and syncope are more common in patients of another etiology group.

**KEY WORDS:** coronary syndrome, chest pain, children, elevated troponin, myocarditis, perimyocarditis.

## IVADAS

Vaikų ir paauglių širdies uždegiminės ligos, ypač miokarditas, gydytojams pediatrams yra nemažas iššūkis kasdieninėje praktikoje. Ligos kompleksiskumas apima daug niuansų: pradedant nuo tinkamų diagnostikos metodų parinkimo, gydymo bei intervencijų galimybių ir baigiant tolimesne paciento priežiūra po išgyjimo. Daug pacientų pasveiksta, skiriant adekvatų gydymą, bet taip pat nemažam kiekiui pacientų lieka negrįžtamų širdies raumens pažeidimų (1). Be to, širdies uždegiminės ligos neretai lemia staigą vaiko mirtį. Vien miokarditas yra 1,8% visų vaikų mirčių priežastis, o mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų grupėje sudaro nuo 3% iki 7% atvejų. Miokarditas iki 20% atvejų glaudžiai siejamas su staigios kūdikių mirties sindromu (angl. *sudden infant death syndrome (SIDS)*) (2). Ūminis miokarditas dažnai yra infekcinė liga, kurios būdingiausia priežastis – virusinė infekcija. Konkreči virusinė etiologija įrodoma atliekant miokardo audinio polimerazės grandininės reakcijos (PGR) analizę. Specifinių virusų kaip miokardito etiologijos paplitimas yra kintantis (1). Pirmas užfiksuotas patikslintos etiologijos miokardito atvejis aprašytas 1969 metais, kai Koksaki B grupės virusas buvo nustatytas penkiolikmečiui, atliekant pomirtinius tyrimus (3). Istoriskai adenovirusai (59,4%) bei enterovirusai, o dažniausiai iš jų Koksaki B grupės virusai (35,6%), įvardijami kaip dažniausi miokardito sukėlėjai (4). Tačiau

dabar, vis dažniau tarp uždegiminių miokardo ligų sukėlėjų nustatomi parvovirusas B19 ir žmogaus herpes virusas - 6 (3). Taip pat pandemijos metais, išryškėjo nauja tendencija – sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas - 2 (angl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - SARS-CoV-2*), gali sukelti Dauginį uždegimo sindromą (angl. *Multisystem inflammatory syndrome in children - MIS-C*), kuris daugiau nei 50% atvejų pažeidžia ir širdį (5). Vaikams Dauginis uždegimo sindromas, susijęs su 2019 metų koronavirusine infekcija (angl. *Coronavirus disease of 2019 - COVID-19*), pasireiškia praėjus 3–4 savaitėms po simptominės ar besimptominės COVID-19 infekcijos ir jam taip pat būdinga vainikinių arterijų pažaida, galinti lemti koronarinio sindromo kliniką (6).

Sąvoka koronarinis sindromas apima keletą miokardo išemijos būklių. Dažniausiai tai yra nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas be ST segmento pakilimo arba miokardo infarktas su ST segmento pakilimu elektrokardiogramoje (7). Būtent koronarinis sindromas dažniau būdingas vyresniems pacientams dėl vykstančių atreosklerotinių procesų ir yra susijęs su padidėjusia mirties rizika (8). Jaunesniems pacientams, tame tarpe ir vaikams, koronarinis sindromas gali būti siejamas su tradiciniais širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksniais, panašiais į vyresnio amžiaus žmonių, uždegimine širdies liga - miokarditu, rekreacinių narkotinių medžiagų tokių kaip kokaino ar metamfetamino vartojimu, vainikinių arterijų embolija ar vainikinių kraujagyslių spazmu (9).

Širdies uždegiminės ligos pasireiškia keletu skirtingų klinikinių profilių. Paprastai ūminis miokarditas pasireiškia prasčiau funkcionuojančiu skilveliu su jo išsiplėtimu arba be jo, naujai pasireiškusiais širdies nepakankamumo reiškiniais ir pastarosiomis savaitėmis buvusios virusinės infekcinės ligos simptomais (10). Žaibinis miokarditas pasireiškia kardiogeniniu šoku, kuriam labai būdingos tachiaritmijos (11). Lėtiniam persistuojančiam miokarditui yra būdingas krūtinės skausmas, normali sistolinė širdies funkcija bei histologiškai patvirtintas miokardo uždegimas (10). Kliniškai stebima, kad maždaug dviems trečdaliams miokarditu sergančių pacientų yra buvęs virusinis prodromas. Karščiavimas pasireiškia daugiau nei 50% pacientų, kuriems atlikus biopsinį tyrimą, buvo histologiškai patvirtintas miokarditas (1). Aritmijos pasitaiko iki 45% pacientų, dažniausiai tai apima skilvelių ir prieširdžių aritmijas ir įvairaus laipsnio atrioventrikulinio mazgo blokadą (1). Sinkopės būdingos apie 10% uždegiminėmis ligomis sergančių pacientų (10). Serologiniai žymenys yra labai dažnai taikoma ir įprasta diagnostikos priemonė, kuria siekiama nustatyti esamą miokardo pažaidą ir galimai suteikti informacijos apie prognozę (12). Dažniausiai stebima tradicinių kardiomiocitų lizės žymenų - kreatino kinazės MB ir troponino I bei troponino T koncentracijos padidėjimai. Tačiau troponinai nėra pakankamai specifinis ir jautrus biopsija patvirtinto miokardito žymuo. Didesnis troponino koncentracijos padidėjimas yra susijęs su ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos poreikiu ir mirtingumu, tačiau nėra susijęs su širdies disfunkcija ar aritmija. B tipo natriuretinis peptidas (BNP) ir jo proferementas NT-proBNP (angl. *N-terminal pro-BNP*) paprastai būna padidėję pacientams, su uždegiminių širdies ligų simptomatika, tačiau natriureziniai peptidai

paprastai yra susiję su ūminio širdies nepakankamumo požymiais, o ne konkrečiai su miokarditu. Nespecifiniai uždegimo žymenys kraujo serume, tokie kaip leukocitų skaičius, eritrocitų nusėdimo greitis ir C reaktyvusis baltymas, gali būti padidėjęs ūminio miokardito ar sisteminio uždegiminio sutrikimo atvejais, tačiau šių rodiklių normalios vertės neatmeta ūminio miokardo uždegiminio proceso (1).

Elektrokardiografiškai, vaikams, sergantiems uždegiminėmis miokardo ligomis, stebimi įvairūs pokyčiai, kurie apima sinusinę tachikardiją, nespecifinius ST-T bangos pokyčius, ST segmento pakilimą, T dantelio inversiją, sumažėjusį QRS komplekso voltažą galūninėse derivacijose, bei atrioventrikulinio laidumo uždelsimą (13). Patologiniai Q danteliai dažniausiai būdingi esant parvoviruso B19 sukeltam miokarditui (14). Echokardiografiškai dažniausiai stebimi įvairaus sutrikimo kairiojo skilvelio (KS) arba dešiniojo skilvelio sistolinės funkcijos pokyčiai, regioniniai sienelės judėjimo sutrikimai. Neretai stebimas KS padidėjimas, sustorėjęs miokardas dėl sienelės edemos, skystis perikardo ertmėje. Taip pat galimi intrakardiniai trombai ar funkcinė vožtuvo regurgitacija (1). Dar vienas labai svarbus diagnostinis tyrimas, esant miokardo uždegiminėms ligoms yra širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas. Suaugusiems pagrindinė indikacija šiam tyrimui yra diferencijuoti miokarditą nuo vainikinių kraujagyslių išemijos, o vaikams - nustatyti miokardo pažeidimą, aptikti uždegiminius pokyčius, kad būtų galima atskirti ūminį miokarditą nuo įgimtų širdies raumens ligų. Širdies magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra laikomas aukso standartu skilvelių tūrio, išstūmimo frakcijos ir masės įvertinimui. MRT stebimi uždegimo požymiai yra padidėjęs signalo intensyvumas T2 sekos vaizde, padidėjęs T2 ir T1 laikas, reiškiantis ekstraląstelinio tūrio (ELT) frakciją, miokardo sustorėjimas dėl atsiradusios edemos ir greitas kontrasto kaupimas (stebimas ankstyvas gadolinio padidėjimas) kaip hiperemijos požymis (15). Edema, T1 ir ELT taip pat yra žymenys kitoms ligoms, tokioms kaip kardiomiopatijos, kurioms būdinga lėtinė eiga ir miokardo fibrozė. Nekrozės nustatomos, esant kontrasto susilaikymui praėjus 10–15 minučių po gadolinio injekcijos, tačiau tai gali rodyti tiek ūminį miokardo pažeidimą, tiek randų susidarymą. Dėl šio sutapimo svarbu kritiškai vertinti klinikinę informaciją, laboratorinius pokyčius bei instrumentinių tyrimų rezultatus, kad būtų galima atskirti miopatinius ir uždegiminius pokyčius (1).

Šio darbo tikslas yra įvertinti vaikų, kuriems buvo nustatytos miokardo uždegiminės ligos, klinikinių simptomų (objektyviosios apžiūros, laboratorinių tyrimų, širdies instrumentinių tyrimų rezultatų) ryšį su miokardo pažeidimo intensyvumu, vertinant troponino I koncentraciją kraujyje. Tikslas buvo išskaidytas į smulkesnius uždavinius. Pirmasis - įvertinti koronarinio sindromo bei klinikinių simptomų koreliaciją. Antrasis - atlikus statistinę analizę, pagal troponino I vertę nustatyti, kurie simptomai yra jautrausi koronarinio sindromo metu esnčiai miokardo pažeidimai. Trečiasis – palyginti klinikinių radinių dažnį pagal skirtingus kardito etiologinius veiksnius.

## **TIRIAMIEJI IR METODAI**

Rengiant šią literatūros sisteminę apžvalgą buvo vadovaujamosi PRISMA (angl. *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analyses*) protokolu sisteminiems apžvalgoms ruošti (16). Pagrindinis nagrinėjamas klausimas buvo suformuluotas vadovaujantis PICO principu. P (angl. *Problem/participants*) – vaikai, kuriems buvo nustatyta širdies uždegiminė liga (miokarditas arba perimiokarditas); I (angl. *Intervention*) – išsamus simptomatikos dokumentavimas bei atlikti širdies funkcijos vertinimo tyrimai (elektrokardiogramos (EKG), širdies ultragarsinis tyrimas, širdies magnetinio rezonanso tomografija. C (angl. *Comparators*) – lyginamosios vaikų grupės pagal miokardo uždegiminę ligą sukėlusį etiologinį veiksnį; O (angl. *Outcomes*) – kokie koronariniam sindromui būdingi simptomai ar klinikiniai radiniai pasireiškėdavo dažniausiai, buvo jautriausi miokardo pažeidimai (17).

### **Literatūros šaltinių paieškos strategija:**

1. 2022-04-01 Mokslinių publikacijų paieška buvo atlikta naudojantis literatūros paieškos priemone *Pubmed* elektroninėje duomenų bazėje MEDLINE.
2. Paieškoje naudoti raktiniai žodžiai: (((((myocarditis) OR (perimyocarditis)) OR (chest pain)) OR (elevated troponin)) OR (coronary syndrome)) AND (pediatric). Rasti 19738 paieškos kriterijus atitinkantys rezultatai.
3. Paieškoje buvo naudoti papildomi filtrai – „*Text availability – Free full text*“, „*Publication date: 5 years*“, „*Language: English*“, „*Species: Humans*“, „*Age: Child: birth- 18 years*“. Paieška susiaurinta iki 453 papildomus paieškos kriterijus atitinkančių rezultatų.

### **Literatūros šaltinių atrankos strategija:**

Straipsnių atranka buvo vykdoma keliais etapais. Iš pat pradžių *Pubmed* duomenų bazėje pagal raktinius žodžius buvo identifikuoti 19738 straipsniai. Pritaikius papildomus kriterijus, skirtus sukonkretinti temą, pagal tiriamųjų amžių, rūšį, publikacijos kalbą bei publikavimo datą paieška susiaurėjo iki 453 straipsnių. Peržvelgus bibliografinių įrašų pavadinimus atrinkti labiausiai temą atitinkantys įrašai, taip pat šiame etape atmesti besidubliuojantys šaltiniai, išskirta 40 publikacijų. Atlikus straipsnių santraukos analizę buvo atrinkti 22 bibliografiniai įrašai. Galiausiai buvo atlikta šių literatūros šaltinių pilno teksto analizė, atrinktos dvylika publikacijų, tinkamų šiai sisteminei apžvalgai. 10 iš 22 literatūros šaltinių nebuvo įtraukti į sisteminę apžvalgą, nes neatitiko įtraukimo kriterijų (1,2,18–25). Literatūros atrankos procesas vaizduojamas 1 paveiksle. Tyrimai į sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukti, jei tiriamieji priklausė vaikų ar paauglių amžiaus kategorijai ir

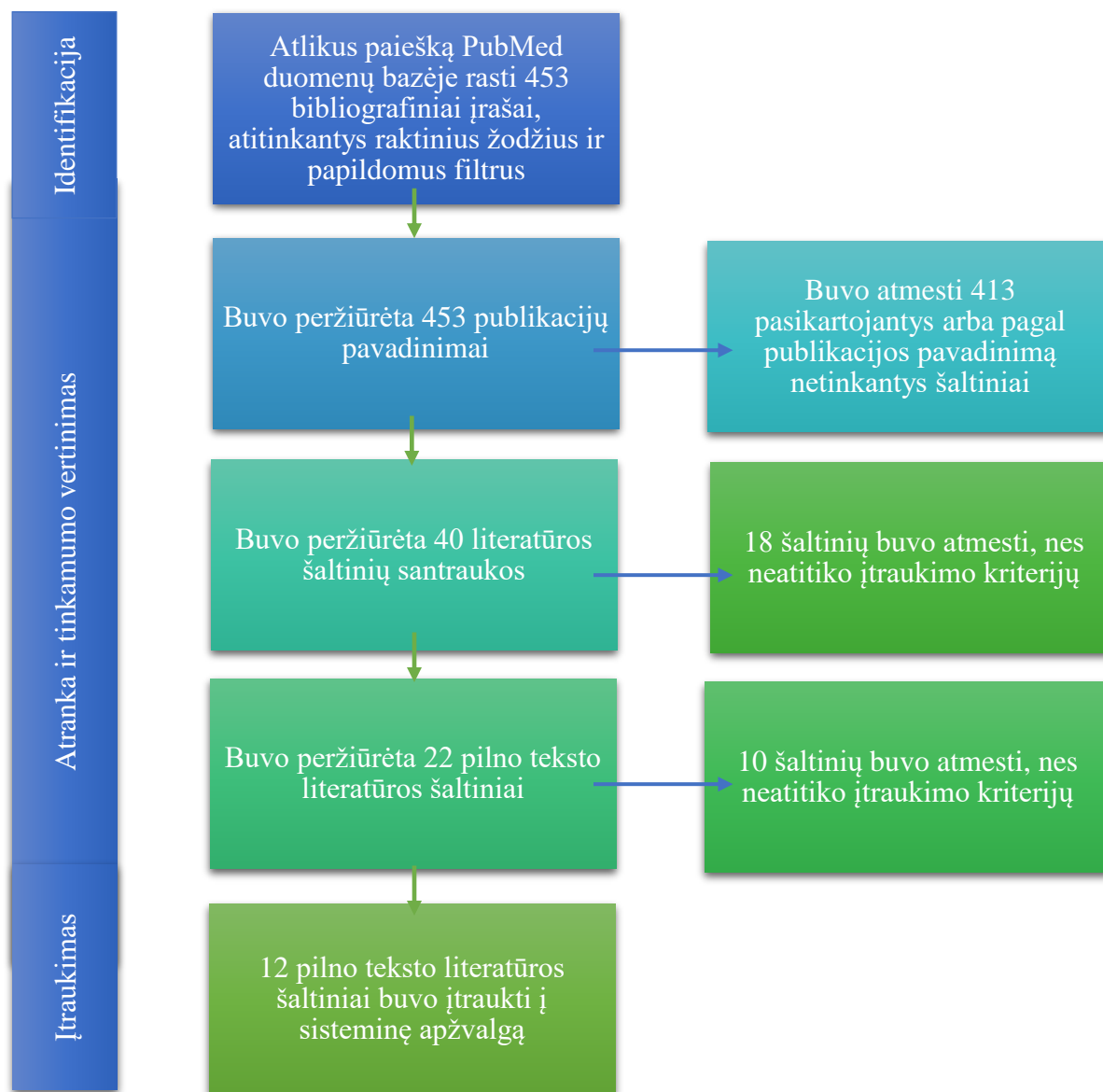
didžiajai daliai pacientų nustatyti padidėję širdies pažeidimo žymenys (pasirinkta riba bent 70% tiriamųjų grupės). Publikacijos nagrinėtos tik jeigu buvo aprašyti tirtų pacientų naujai registruoti klinikiniai simptomai ir atliktas bent vienas instrumentinis tyrimas, širdies veiklai įvertinti – EKG, širdies echoskopinis tyrimas arba širdies magnetinio rezonanso tomografinis tyrimas. Visi publikacijų įtraukimo ir atmetimo kriterijai vaizduojami 1 lentelėje.

**1 lentelė. Publikacijų įtraukimo ir atmetimo kriterijai.**

Kriterijus	Įtraukimo kriterijus	Atmetimo kriterijus
Laikotarpis	2017-04-01 - 2022-04-01	Senesni nei 5 metų literatūros šaltiniai bei publikacijos paskelbtos po 2022-04-01
Kalba	Anglų kalba	Kitos kalbos, išskyrus anglų kalbą
Tyrimo vieta	Visos pasaulio šalys	-
Teksto prieiga	Nemokamos, pilno teksto publikacijos	Publikacijos, kurių prieiga yra mokama arba nemokamai pateikiamos tik literatūros šaltinio santraukos
Tiriamųjų amžius	Tiriamųjų amžius nuo 0 iki 18 metų	Tiriamieji vyresni nei 18 metų amžiaus
Publikacijos tipas	Vienmomenčio skerspjuvio studijos, klinikinių atvejų serijos, atvejo-kontrolės tyrimai, metanalizės, kohortiniai tyrimai	Literatūros apžvalga, pavienių klinikinių atvejų aprašymas, konferencijų pranešimai
Tiriamųjų rūšis	Žmonės	Kiti gyvūnai
Papildomi kriterijai: laboratoriniai/klinikiniai simptomai	Tyrimai, kuriuose vaikams, sergantiems uždegiminėmis miokardo ligomis, buvo pasireiškę tipiniai koronarinio sindromo simptomai ir/ar buvo rasti tipiniai koronariniui sindromui būdingi laboratorinių tyrimų pokyčiai.	Tyrimai, kuriuose vaikams, sergantiems uždegiminėmis miokardo ligomis, nebuvo aptariami koronarinio sindromo simptomai ir/ar tipiniai koronariniui sindromui būdingi laboratorinių tyrimų pokyčiai.
Papildomi kriterijai: instrumentiniai tyrimai	Tyrimai, kuriuose, vaikams, sergantiems uždegiminėmis miokardo ligomis buvo atlikti EKG ir vaizdinis širdies tyrimas: širdies ultragarsinis tyrimas ir/ar širdies magnetinio rezonanso tyrimas.	Tyrimai, kuriuose, vaikams, sergantiems uždegiminėmis miokardo ligomis nebuvo atlikta EKG arba viena iš širdies vaizdinių tyrimų: širdies ultragarsinis tyrimas ir/ar širdies magnetinio rezonanso tyrimas.

Papildomi kriterijai:	Publikacijos, kuriose nurodytas nustatytas ar įtariamasis miokardo uždegiminių ligų sukėlėjas.	Publikacijos, kuriose nurodytas nustatytas ar įtariamasis miokardo uždegiminių ligų sukėlėjas.
-----------------------	--	--

**1 paveikslas. Sisteminei literatūros apžvalgai naudotų literatūros šaltinių paieškos ir atrankos schema.**



2 Lentelėje trumpai apžvelgiamos į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristikos: publikacijos data, tyrimo vykdymo vieta, tyrimo tipas bei pagrindiniai autorių išskelti tikslai.



**2 lentelė. Į apžvalgą įtrauktų šaltinių pagrindinės charakteristikos.**

Tyrimas	Metai	Šalis	Tyrimo tipas	Tyrimo tikslai
Yoldaş ir bendraautoriai (26)	2019	Turkija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti dažniausias priežastis, kurios sukelia troponino padidėjimą vaikams ir paaugliams. Įvertinti, kokie diagnostiniai testai yra naudingiausi vertinant pacientus su padidėjusiais širdies pažeidimo žymenimis.
Seidel ir bendraautoriai (27)	2021	Vokietija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Nustatyti patogeninius genetinius variantus, pacientams, sergantiems miokarditu, įvertinti klinikinius ir genetinius skirtumus pacientams, su ir be dilatacine kardiomiopatija, išsiaiškinti genetinės diagnozės reikšmę vaikų miokardito išeitims.
Başar ir bendraautoriai (28)	2021	Turkija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti klinikinius, laboratorinius, MRT rezultatus pacientams, sergantiems mioperikarditu.
Isaak ir bendraautoriai (29)	2021	Vokietija	Retrospektyvus atvejo kontrolės tyrimas	Įvertinti Lake Louise kriterijų diagnostinę vertę vaikams ir paaugliams sergantiems miokarditu ir įrodyti širdies MRT naudą pacientams.
Malek ir bendraautoriai (30)	2020	Lenkija	Prospektyvinis kohortinis tyrimas	Ilgalaikiai stebėti paauglius, kurie serga ūmiu miokarditu, naudojant MRT bei rutininis diagnostikos testus trumpalaikėje ir ilgalaikėje perspektyvoje.
Chinali ir bendraautoriai (31)	2020	Italija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti <i>speckle tracking</i> echokardiografijos (STE), duomenų svarbą, vertinant sutrikusią sistolinę funkciją vaikams ir paaugliams, sergantiems miokarditu.
Krasic ir bendraautoriai (32)	2021	Serbija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Identifikuoti ir įvertinti rizikos faktorius atsirasti dilatacinei kardiomiopatijai ir/ar letaliai išeičiai, pacientams sergantiems ūmiu miokarditu.
Chang ir bendraautoriai (33)	2020	Taivanas	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti ir identifikuoti mirtingumo rizikos veiksnius pacientams, sergantiems miokarditu,

				siekiant didesnės rizikos grupės pacientams skirti specializuotą pagalbą.
<b>Grimaud ir bendraautoriai (34)</b>	2020	Prancūzija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti pacientų, stebimų pediatrijos skyriuje, dėl ūminio miokardito, kardiogeninio šoko ir įtariamos SARS-CoV-2 infekcijos, atvejų charakteristikas, bei išėičių valdymą.
<b>Blondiaux ir bendraautoriai (35)</b>	2020	Prancūzija	Retrospektyvi klinikinių atvejų serija	Įvertinti vaikų ir paauglių, turinčių MIS-C požymių, susijusių su SARS-CoV-2, širdies MRT duomenis.
<b>Vukomanovic ir bendraautoriai (6)</b>	2021	Serbija	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti ir palyginti su SARS-CoV-2 susijusio ir nesusijusio ūminio miokardito klinikinį vaizdą, laboratorinius ir echokardiografinius parametrus, gydymą, klinikinę eigą ir baigtis.
<b>Valverde ir bendraautoriai (36)</b>	2020	Jungtinė Karalystė	Retrospektyvus kohortinis tyrimas	Įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos klinikinius radinius, širdies vaizdinius tyrimus ir laboratorinius žymenis vaikams, sergantiems MIS-C, susijusiu COVID-19 infekcija.

## Publikacijų kokybės vertinimas

Pirminių literatūros šaltinių kokybės įvertinimas buvo atliktas, siekiant išsiaiškinti atrinktų tyrimų metodologinę kokybę, gautų rezultatų pagrįstumą. Šiam tikslui įgyvendinti, retrospektyviems kohortiniams bei retrospektyviems atvejo kontrolės tyrimams vertinimas buvo atliekamas remiantis NOS (angl. *Newcastle Ottawa Scale*) skale (37). Kokybė buvo vertinama pagal tris skirtingus aspektus: kohortos atranką, palyginamumą ir rezultatus/baigtis. Vertinant retrospektyvinius kohortinius tyrimus, atrankos skiltyje buvo galima gauti iki 4 taškų (\*), palyginamumas buvo vertinamas 2 taškais, rezultatų skiltyje maksimaliai buvo galima skirti 3 taškus. Iš viso kohortiniai tyrimai galėjo surinkti 9 taškus. Vertinant retrospektyvinius atvejo kontrolės tyrimus, atrankos skiltyje buvo galima gauti iki 4 taškų, palyginamumas buvo vertinamas 2 taškais, ekspozicijos skiltyje maksimaliai buvo galima skirti 2 taškus. Retrospektyvinių kohortinių tyrimų atrankos skiltyje taškai buvo skiriami už tiriamosios kohortos reprezentatyvumą, kontrolinės kohortos parinkimą, ekspozicijos patvirtinimą bei patvirtinimą, jog tyrimo baigtys nebuvo žinomos studijos pradžioje. Palyginamumo skiltyje taškai skirti už grupių palyginamumas projektavimo ar analizės pagrindu. Rezultatų skiltyje taškai skirti už baigčių įvertinimą, stebėjimo trukmės tinkamumą bei stebėjimo trukmės adekvatumą. Retrospektyvinių atvejo kontrolės tyrimų atrankos skiltyje taškai

buvo skiriami už atvejo adekvatumą, atvejų reprezentatyvumą, kontrolių pasirinkimą bei atvejo pasireiškimą pirmą kartą. Palyginamumo skiltyje taškai skirti tuo pačiu pagrindu, kaip ir vertinant retrospektyvinius kohortinius tyrimus. Ekspozicijos skiltyje taškai skirti už poveikio nustatymą ir nesamo atsako rodiklis. Maksimalus skirtas taškų kiekis, vertinant retrospektyvius atvejo kontrolės tyrimus galėjo siekti 8 taškus. Studijų kokybės vertinimas išskirtas į tris grupes: gera (9-7), vidutinė (6-4), bloga (3-0).

**3 lentelė. Tyrimų kokybės vertinimas pagal NOS skalę.**

Tyrimas	A			P		R/E			Kokybė
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Yoldaş ir bendraautoriai (26)	*	*	*	*	**	*	-	-	Gera(7/9)
Seidel ir bendraautoriai (27)	*	*	*	-	**	*	*	-	Gera (7/9)
Başar ir bendraautoriai (28)	*	-	*	-	**	*	*	-	Vidutinė (6/9)
Isaak ir bendraautoriai (29)	*	*	*	*	**	*	*	X	Gera (7/8)
Malek ir bendraautoriai (30)	*	-	*	*	*	*	*	*	Gera (8/9)
Chinali ir bendraautoriai (31)	*	-	*	*	**	*	*	*	Gera (8/9)
Krasic ir bendraautoriai (32)	*	*	*	*	*	*	*	-	Gera (7/9)
Chang ir bendraautoriai (33)	*	-	*	*	*	*	*	-	Vidutinė (6/9)
Grimaud ir bendraautoriai (34)	*	-	*	*	*	*	*	-	Vidutinė (6/9)
Blondiaux ir bendraautoriai (35)	*	-	*	*	-	*	*	*	Vidutinė (6/9)
Vukomanovic ir bendraautoriai(6)	*	*	*	*	**	*	*	*	Gera(9/9)
Valverde ir bendraautoriai (36)	*	-	*	*	*	*	*	*	Gera(7/9)

A- Atranka, P- palyginamumas, R- Rezultatai. X- nevertinta dėl tyrimo tipo

Įvertinus publikacijų kokybę pagal NOS skalę, 8 studijos (66,7%) pateko į geros kokybės kategoriją, bei 4 studijos (33,3%) į vidutinės kokybės kategoriją. Taškų pasiskirstymas buvo netolygus, svyravo intervale nuo 6 iki 9 taškų, gauti įvertinimai vaizduojami 3 lentelėje.

### Statistinė analizė

Klinikinių simptomų ryšys su miokardo pažaidos intensyvumu buvo nagrinėjamas duomenis apdorojant IBM SPSS 26.0 programa. Aprašomieji statistiniai dydžiai apskaičiuoti naudojantis MS Excel programa ir išreikšti procentais. Duomenų statistinė analizė atlikta koreliacinės analizės principu, siekiant išsiaiškinti, ar

išskirti dydžiai (šiuo atveju klinikinės išraiškos) yra priklausomi nuo miokardo pažaidos intensyvumo. Dviejų kintamųjų priklausomybės vertinimui buvo pasirinktas Pearsono koreliacijos testas. Vertintas ryšio stiprumas tarp kintamųjų bei ar koreliacija yra statistiškai reikšminga. Koreliacijos koeficiento reikšmės buvo skiriamos į 6 skirtingas grupes: labai stipri (-1/+1), stipri (nuo -1 iki -0,7/ nuo 0,7 iki 1), vidutinė (nuo -0,7 iki -0,5/ nuo 0,5 iki 0,7), silpna (nuo -0,5 iki -0,2/ nuo 0,2 iki 0,5), labai silpna (nuo -0,2 iki 0/ nuo 0 iki 0,2) arba nėra ryšio (0). P reikšmė buvo naudojama, norint išsiaiškinti ar koreliacija statistiškai reikšminga, jei p vertė buvo  $\leq 0,05$ , koreliacija vertinta kaip statistiškai reikšminga.

## REZULTATAI

Į studijas įtrauktų pacientų amžiaus riba buvo nevienoda. Didžioji dalis autorių pediatriinę populiaciją apibrėžė kaip pacientus iki 18 metų amžiaus, tačiau Vokietijos tyrėjai Isaak ir bendraautoriai pasirinko platesnę ribą iki 21-erių metų amžiaus, o dar trys autorių grupės vaikų populiaciją pagal amžių apibrėžė iki 17 metų. Elektrokardiogramos duomenys vertinti visuose 12 tyrimų, svarbu išskirti tai, jog Isaak ir bendraautoriai (29) savo studijoje buvo atlikę EKG tyrimą visiems pacientams, tačiau detaliam gautų rezultatų šioje studijoje nenagrinėjo. Be EKG, tik širdies echoskopinis tyrimas vertintas 5 publikacijose, širdies magnetinio rezonanso tomografinis tyrimas vertintas 2 studijose. 5 publikacijose buvo pateikiamos visų pasirinktų širdies funkcijos vertinimo tyrimų rezultatų analizės (4 lentelė).

### 4 lentelė. Tyrimų metodologiniai įtraukimo kriterijai:

Tyrimas	Imtis	Įtraukimo kriterijai			
		Troponino padidėjimas	Aprašyti klinikiniai simptomai	Atliktas EKG, MRT arba širdies ECHO	Amžius
Yoldaş ir kt.	229	N=229 (100%)	Taip	EKG ir ECHO	$\leq 18$ m
Seidel ir kt.	42	N=35 (83%)	Taip	EKG ir ECHO ir MRT	$\leq 18$ m
Başar ir kt.	39	N=39 (100%)	Taip	EKG ir ECHO ir MRT	$\leq 17$ m
Isaak ir kt.	43	N=40 (93%)	Taip	EKG ir MRT	$\leq 21$ m
Malek ir kt.	18	N=17 (94%)	Taip	EKG ir ECHO ir MRT	$\leq 17$ m
Chinali ir kt.	33	N=33 (100%)	Taip	EKG ir ECHO	$\leq 17$ m
Krasic ir kt.	62	N=43 (70%)	Taip	EKG ir MRT	$\leq 18$ m
Chang ir kt.	94	N=94 (100%)	Taip	EKG ir ECHO	$\leq 18$ m

Grimaud ir kt.	20	N=20 (100%)	Taip	EKG IR ECHO	≤18m
Blondiaux ir kt.	4	N=4 (100%)	Taip	EKG ir ECHO ir MRT	≤12m
Vukomanovic ir kt.	24	N=24 (100%)	Taip	EKG ir ECHO	≤18m
Valverde ir kt.	286	N=266 (93%)	Taip	EKG ir ECHO ir MRT	≤18m

Iš viso buvo vertinta 894 pacientų duomenys. Didžioji dalis tiriamųjų – berniukai/jaunuoliai (N=589), jie sudarė 65,9% tirtų sergančiųjų. Pacientų amžiaus vidurkis pasiskirsto nehomogeniškai, visų studijų pacientų vidurkis siekia 11,22 metus (intervalas nuo 20 metų amžiaus) (5 Lentelė).

### 5 lentelė. Tyrimuose publikuotos pagrindinės pacientų charakteristikos

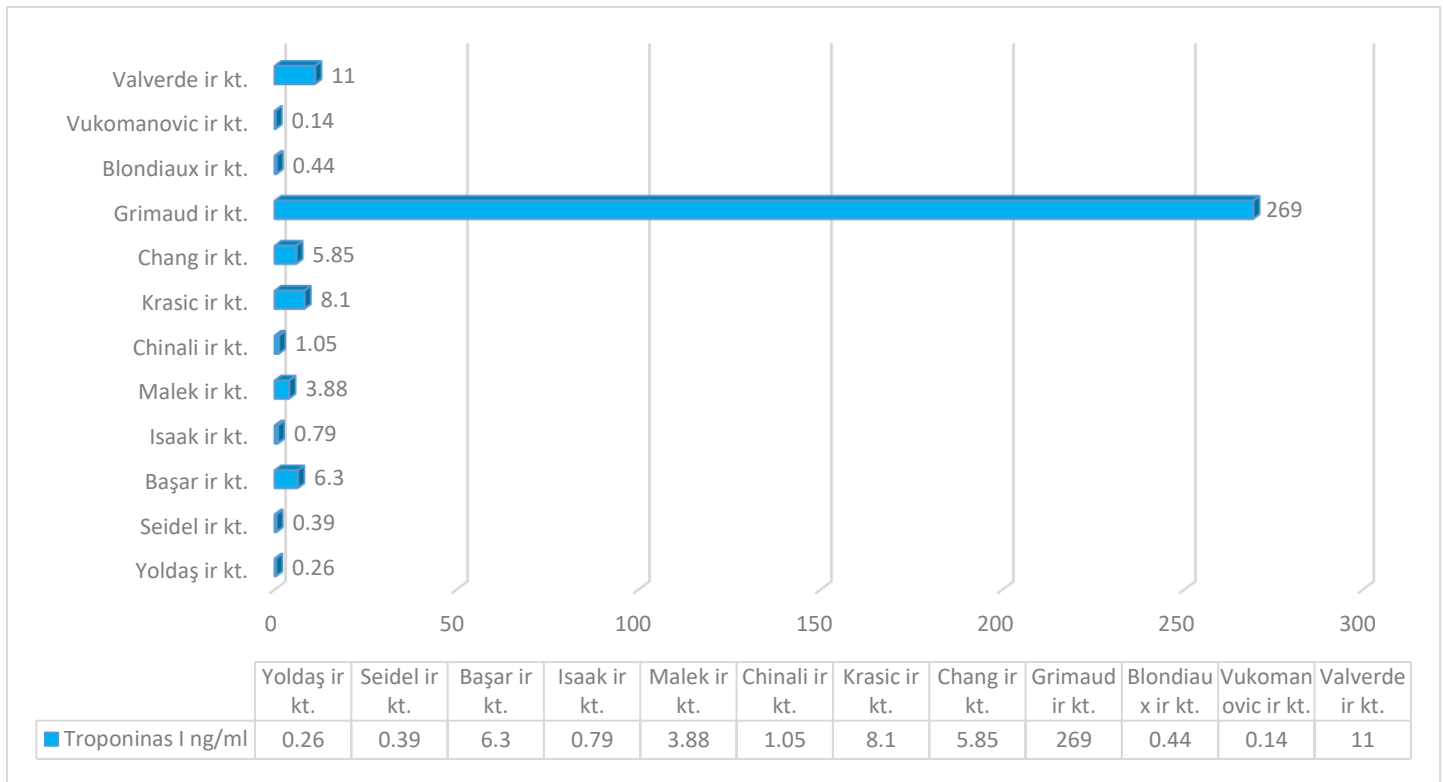
Straipsnis	Imtis n (%)			Amžiaus vidurkis metais
	♀	♂	Iš viso	
Yoldaş ir bendraautorai (26)	86 (37,5%)	143 (62,5%)	229	4,0 (0-17)
Seidel ir bendraautorai	17 (40,5%)	25 (59,5%)	42	10,0 ( 1,1–16,4)
Başar ir bendraautorai	4 (10,3%)	35 (89,7%)	39	14,69 ± 2,59 (7–17)
Isaak ir bendraautorai	10 (23,2%)	33 (76,8%)	43	17±3
Malek ir bendraautorai	4 (22,2%)	14 (77,8%)	18	15,5 (14,8–16,9)
Chinali ir bendraautorai	8 (24,2%)	25 (75,8%)	33	13 (10–16)
Krasic ir bendraautorai	22 (35,5%)	40 (64,5%)	62	11,15±5,86
Chang ir bendraautorai	43 (45,8%)	51 (54,2%)	94	10,1±5,3
Grimaud ir bendraautorai	10 (50%)	10 (50%)	20	10 (2,9–15)
Blondiaux ir bendraautorai	3 (75%)	1 (25%)	4	9 ±3 (6-12)
Vukomanovic ir bendraautorai	6 (25%)	18 (75%)	24	11,8 ± 6,5
Valverde ir bendraautorai	92 (32%)	194 (68%)	286	8,4 (3,8–12,4)

Sisteminėje apžvalgoje buvo apžvelgtos 12 publikacijų ir 894 pacientų duomenys. Iš jų, COVID-19 infekcija, kaip etiologinis veiksnys, buvo nustatyta 334 pacientams ir aptarta 4 publikacijose (6,34–36). 560 likusiems pacientams, aprašytiems 8 skirtingų publikacijų (26–33), miokardo uždegimines ligas sukėlė kiti virusai: adenovirusai, enterovirusai, parvovirusai, Epstein-Barr virusas arba herpes virusas - 6.

Mūsų tyrimo tikslui išsiaiškinti, vienas svarbiausių vertinamų laboratorinių rodiklių buvo širdies raumens pažeidimo žymuo troponinas I. Thankavel ir bendraautorai bei Dionne ir bendraautorai savo studijose miokardo pažeidimą pagal troponiną I vertina, tuomet, kai jo koncentracija kraujyje yra didesnė nei 0.1 ng/ml (18,38). Tokią pat širdies pažeidimo rodiklio vertę kaip atsakytos tašką pasirinkome ir mes. Bendras visų studijų šio rodiklio

vidurkis 25,6 ng/mL, mediana 2,465 ng/mL, o intervalas buvo itin platus ir svyravo nuo 0,14 iki 269 ng/mL (6 lentelė).

**6 lentelė. Tyrimuose tirtų pacientų miokardo pažaidos intensyvumo, rodiklio troponino I koncentracija kraujyje ng/mL.**



Pagal troponino I rodmenis vertę, nuspręsta studijose aprašytus pacientus išskirti į dvi grupes, beveik tolygiai per pusę. Tiriamieji padalinti į mažesnės troponino I vertės grupę (8 studijos) kuriai priklauso 487 pacientai ir didesnės troponino I vertės grupę (4 studijos), kuriai priskirti 407 pacientai. Mažesnės troponino I koncentracijos vertės grupės vidurkis buvo: 1,6 ng/mL (intervalas 0,14-5,85 ng/mL), didesnės troponino I koncentracijos vertės grupės vidurkis buvo 73,6 ng/mL (6,3-269 ng/mL).

Studijose publikuotų klinikinių simptomų – objektyviosios apžiūros, elektrokardiogramos radiniai vaizduojami 7 lentelėje ir 8 lentelėje. Širdies echoskopinio tyrimo rezultatai bei širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo rezultatai pateikiami aprašų pavidalu.

**7 lentelė. Tyrimuose publikuotos pagrindinės objektyviosios apžiūros simptomų charakteristikos**

Tyrimas	Skausmas ↑ °C krūtinėje	VS	ŠN	Dispneją	Nuovargis	Sinkopės
Yoldaş ir kt.	84 (36,7%)	0 (0%)	ND	16 (7%)	ND	ND
Seidel ir kt.	21 (50%)	15(35,7%)	8 (19%)	36 (85,7%)	18(42,9%)	37 (88%)
Başar ir kt.	39 (100%)	8 (20,5%)	ND	ND	1 (2,6%)	8 (20,5%)
Isaak ir kt.	26 (60%)	ND	ND	ND	ND	ND
Malek ir kt.	16 (89%)	6 (33%)	ND	1 (5,5%)	ND	2 (11%)
Chinali ir kt.	33 (100%)	24 (73%)	ND	ND	ND	ND
Krasic ir kt.	30 (48,3%)	28 (45,2%)	ND	ND	ND	ND
Chang ir kt.	36 (38,2%)	26 (27,7%)	22 (23,4%)	ND	ND	ND
Grimaud ir kt.	ND	20 (100%)	20 (100%)	ND	ND	ND
Blondiaux ir kt.	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	ND	0 (0%)	1 (25%)
Vukomanovic ir kt.	5 (21%)	8 (38%)	19 (80%)	ND	3 (11%)	9 (41%)
Valverde ir kt.	ND	276 (96,5%)	204 (71%)	ND	ND	ND

**Kiekvieno iš tyrimų apžvalga:**

Yoldaş ir bendraautoriai savo publikacijoje teigia, kad dažniausiai pasireiškiantis simptomas buvo krūtinės skausmas, kuris buvo apibūdinamas kaip tipiškas perikarditui (lokalizuotas retrosternaliai arba

prieširdžio projekcijoje) aštrus ar duriančio pobūdžio, blogėjantis įkvepiant, kosint bei fizinio krūvio metu ir palengvėjantis sėdint tiesiai. Kiti dažni simptomai buvo tachipnėja, dispnėja, ortopnėja, sinkopės, šaltkrėtis ir prakaitavimas. Fizinio ištyrimo metu stebėtas perikardo trinties garsas, tachipnėja, tachikardija, hipotenzija, hepatomegalija bei blyškumas. Etiologinis veiksnys šioje studijoje nagrinėtas nebuvo (26).

Seidel ir bendraautoriai nurodė, jog MYC-DCM (miokardito, su dilatacine kardiomiopatija (DKMP) grupė) pacientams dažniau nustatyti aukštesni Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association – NYHA*) balai ( $P<0,001$ ), dispnėja ( $P=0,005$ ), gastrointestiniai simptomai ( $P=0,018$ ) iš širdies dekomensacijos simptomai ( $P=0,001$ ). MYC-NonDCM (miokardito be DKMP grupė) pacientams žymiai dažniau pasireiškė krūtinės skausmas ( $P<0,001$ ) bei karščiavimas ( $P=0,011$ ). Etiologinis veiksnys tyrinėtas nebuvo, atžymėta, kad 6 savaičių laikotarpyje 21 pacientas (50%) yra sirgęs nepatikslintomis infekcijomis (27).

Başar ir bendraautorių studijoje buvo atrinkti 54 pacientai, kuriems visiems pasireiškė krūtinės skausmas ir buvo padidėjęs troponino kiekis kraujyje. 13 pacientų su kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija ir 2 pacientai su vainikinių kraujagyslių anomalijomis buvo neįtraukti į studiją. 5 pacientams pasireiškė sinkopės, 8 karščiavo ir taip pat 8 jautė bendrą silpnumą, 1 atvejis pasireiškė dispnėjos simptomais. Daugiau nei pusė pacientų (66,6%) sirgo ūminėmis virusinėmis viršutinių kvėpavimo takų ligomis arba virusiniu gastroenteritu porą savaičių prieš pasireiškiant miokardito simptomams (28).

Isaak ir bendraautorių studijoje pagrindinis pacientus kamavęs simptomas buvo ūmus krūtinės skausmas, kuris pasireiškė 26 iš 43 (60,5%) vaikų. Infekcinė liga anamnezėje stebėta 31 ligoniui iš 43 (72%), sukelėjas nepatikslintas (29).

Malek ir bendraautoriai atkreipė dėmesį į tai, jog dažniausia kreipimosi į sveikatos priežiūros įstaigą priežastis buvo skausmas krūtinės strityje ir febrilus karščiavimas. Daugiau nei trečdaliui pacientų (39%) stebėti ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos simptomai. Neseniai buvusi virusinė infekcija pagal anamnezės duomenis užfiksuota 7 vaikams (38,9%) (30).

Chinali ir bendraautoriai studijoje atrinko tik tuos pacientus, kuriems visiems pasireiškė stiprus skausmas širdies projekcijoje. 24 pacientams (72,7%) buvo būdingi peršalimo simptomai. Visiems tiramiesiems buvo atlikti virusiniai polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimai, 11 iš 33 (33%) pacientų jie buvo teigiami, konkretūs virusai šiame tyrime neįvardyti (31).

Krasic ir bendraautorių studijoje dažniausias simptomas buvo krūtinės skausmas, pasireiškęs beveik pusei pacientų, karščiavimas (vidutinė išmatuota temperatūra siekė  $38,77\pm 0,84^{\circ}\text{C}$ ) ir tachikardija (vidurkis  $11,35\pm 33,36$  kartų per minutę). Nė vienam iš pacientų su krūtinės skausmu nepalankių baigčių nebuvo ( $p<0,001$ ). Visiems pacientams atlikti PGR tyrimai, siekiant nustatyti kardiotropinę virusinę branduolinę rūgštį kraujyje, perikardo skystyje, ryklės tepinėlyje ar išmatose. Buvo tirta adenovirusai, koksaki virusai, citomegalo virusai (CMV), Epstein-Barr virusas (EBV), parvovirusas B19, paprastojo herpes viruso (HSV) ir gripo virusai. Teigiamas PGR



rezultatas buvo stebėtas 30,6% pacientų. Dažniausias izoliuotas virusas buvo citomegalo virusas (6/19, 31,6%), po to – koksaki virusas (5/19, 26,3%), adenovirusas (4/19, 21%), parvovirusas B19 dviems pacientams (10,5%), ir po vieną atvejį EBV (5,3%) ir HSV (5,3%) (32).

Chang ir bendraautoriai savo studijoje įtraukė 94 pacientus. Autoriai pažymi, jog dažniausiai buvo skundžiamasi aštrių skausmu širdies projekcijoje (38,2 %), karščiavimu (27,6 %) ir virškinimo trakto simptomais (23,4 %). Keturiasdešimt aštuoniems pacientams (51,1 %) buvo stebėta hipotenzija. Vienam trečdaliui pacientų buvo nustatytos virusinės infekcijos. Koksaki virusas buvo labiausiai paplitęs virusas, susijęs su miokarditu (40,6%) (33).

Grimaud ir bendraautorių studijoje aptarta 20 sunkiai sergančių vaikų, su šoko, ūminio miokardito ir arterinės hipotenzijos su vazopleginiu klinikiniu pasireiškimu klinikinės būklės. Dažniausi dokumentuoti simptomai buvo stiprus pilvo skausmas, intensyvus vėmimas (virškinimo sistemos simptomai stebėti 100% pacientų) ir karščiavimas (100%). Pusei pacientų pasireiškė odos bėrimas, 6 pacientams (30%) nustatytas konjunktyvitas ir 5 vaikams (25%) cheilitas. Be ūminio miokardo sistolinės funkcijos sutrikimo, visi vaikai turėjo hipotenziją ir 15 pacientų (75%) pasireiškė klinikinių vazoplegijos požymių (šiltos galūnės ir greitas kapiliarų prisipildymo laikas). Pacientai anksčiau nesirgo jokiais gretutinėmis ligomis ir anamnezės bei medicininės dokumentacijos duomenimis nėra žinių apie fiksuotą ankstesnę SARS-CoV-2 simptominę infekciją. SARS-CoV-2 buvo teigiamas 10 nosiaryklės ir 2 išmatų mėginiuose (60%). SARS-CoV-2 antikūnių tyrimas buvo teigiamas visiems patikrintiems pacientams (n = 15). Devyniolikai iš 20 į studiją įtrauktų pacientų buvo nustatyta SARS-CoV-2 infekcija PGR ir (arba) serologiniu būdu. Likęs vienas pacientas turėjo neigiamą SARS-CoV-2 PGR ir serologinį tyrimą, tačiau jo krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija buvo tipiška SARS-CoV-2 infekcijai (34).

Blondiaux ir kolegų studijoje aprašė pacientus, kurie neturėjo anksčiau dokumentuotų širdies ir kraujagyslių ligų. Pacientai buvo paguldyti į intensyvios terapijos skyrius dėl tachikardijos ir uždegiminio šoko sindromo su ūminiu miokarditu. Pagrindinis stebimas skundas - febrilus karščiavimas, nuovargis bei virškinimo sistemos simptomai – pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas (100% pacientų). Pacientai nesiskundė dėl viršutinių kvėpavimo takų simptomų, dusulio ar krūtinės skausmo. Apžiūrint pacientus stebėtas cheilitas arba konjunktyvitas (3 iš 4 pacientų – 75%) bei visiems pacientams buvo stebimi bėrimo elementai. Manoma, kad trys pacientai COVID-19 infekcija buvo užsikrėtę nuo giminaičių. Pacientų COVID-19 serologinis testas buvo teigiamas (IgG 4/4, 100% ir IgM 1/4, 25%), o SARS-CoV-2 tyrimas atliekant PGR nosiaryklės tepinėlių ir išmatų mėginiuose buvo neigiamas. Serologija kitų virusinių agentų atžvilgiu buvo neigiama visiems pacientams, išskyrus 1 pacientą, kurio kraujo PGR ir serologinis tyrimas parodė įgytą imunitetą Epstein-Barr virusui. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas (KT) atskleidė tipiškus COVID-19 pokyčius vienai pacientei, kurie aprašyti kaip periferinis, užpakalinis, daugiaskiltis ir dvišalis šlifoto stiklo neskaidrumo ir konsolidacijos derinio pasiskirstymas apatinėse plaučių skiltyse. Kitų pacientų krūtinės ląstos KT buvo be pokyčių (35).

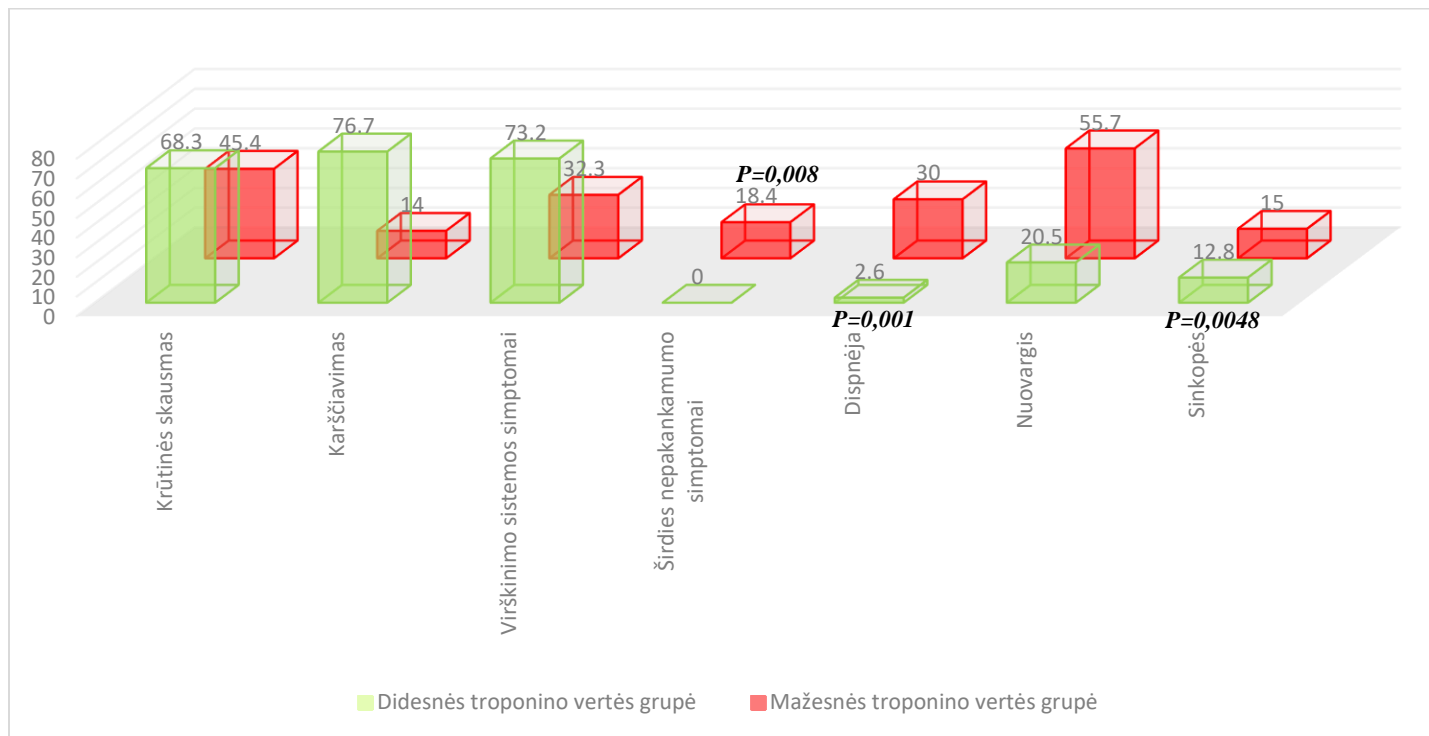
Vukomanovic ir bendraautorių tyrime dalyvavo 24 pacientai. 7 iš 24 (29,1%) pacientų ūmus miokarditas buvo susijęs su SARS-CoV-2 ir infekcija. Pacientai skundėsi pilvo skausmu, galvos skausmu, odos bėrimu ir konjunktyvitu. Su COVID-19 susijęs dauginis uždegiminis sindromas buvo diagnozuotas šešiams paaugliams (25%). 5 iš 7 pacientų buvo aptikti SARS-CoV-2 antikūnai, o 2 iš 7 pacientų virusas buvo aptiktas PGR metodu iš nosiaryklės tepinėlio. 8 iš 17 pacientų, sergančių miokarditu, nesusijusių su SARS-CoV-2, kraujo mėginyje buvo išskirti kardiotropiniai virusai (dviems pacientams EBV, dviems enterovirusai, dviems parvo B19 virusas, vienam herpes virusas - 6 ir vienam CMV) (6).

Valverde ir bendraautorių studijoje dauguma pacientų anksčiau buvo sveiki: tik 4 sirgo įgimta širdies liga, o 12 turėjo dokumentuotą autoimuninį sutrikimą. Visiems pacientams, likus kelioms dienoms iki atvykimo į gydymo įstaigą, buvo stebėtas nuolatinis karščiavimas  $>38^{\circ}\text{C}$ . Kiti dažni požymiai ir simptomai buvo pilvo skausmas arba viduriavimas - 204 pacientams (71,3%), eriteminis odos bėrimas - 179 pacientams (62,6 %) ir akies junginės pokyčiai 156 pacientams (54,5 %). Šokas buvo 115 (40,2%). Apatinių kvėpavimo takų infekcija atžymi 62 pacientai (21,7%), o viršutinių kvėpavimo takų infekciją – 97 (33,9%). Nosiaryklės mėginiai SARS-CoV-2 nukleino rūgščiai nustatyti naudojant PGR buvo atlikti 268 pacientams (93,7 %), iš kurių 90 pacientų (33,6 %) buvo teigiamas tepinėlis iš nosiaryklės. 260 pacientų buvo patikrinta, ar kokybiškai aptikti SARS-CoV-2 antikūnai. Teigiamas imunoglobulinas M buvo patvirtintas 41 pacientui (15,7 %), o imunoglobulinui G – 116 pacientų (43,6 %). Esama arba ankstesnė COVID-19 infekcija, nustaciūs teigiamą SARS-CoV-2 nukleorūgšties polimerazės grandininę reakciją arba SARS-CoV-2 imunoglobulino M arba imunoglobulino G antikūnus, patvirtinta 186 pacientams (65 %). 87 pacientai buvo patikrinti dėl kitų virusų nei SARS-CoV-2. Iš viso 14 vaikų buvo teigiamas kitų virusų patikrinimas: adenovirusas nustatytas 2 pacientams, herpes virusas-1 2 pacientams, herpes virusas-6 1 pacientui, respiracinis sincitinis virusas - 2, EBV- 2, parvovirusas B19 - 2, paragripo virusas - 2 ir gripo virusas 1 pacientui. Aštuonių iš šių pacientų taip pat buvo teigiamas SARS-CoV-2 PGR testas. Penkių pacientų *Mycoplasma pneumoniae* serologija buvo teigiama (dviems pacientams taip pat buvo SARS-CoV-2 infekcijos požymių) (36).

Klinikinės simptomatikos ypatybės studijose apėmė didžiąją dalį organų sistemų. Išskiriami skundai buvo krūtinės skausmas, karščiavimas, virškinimo sistemos simptomai (pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas), širdies nepakankamumo simptomai, dispnėja, nuovargis ir sinkopės. Lyginant pacientus, išskirsčius juos į grupes pagal troponino koncentraciją, stebimos tam tikros klinikinių simptomų pasireiškimo dažnio tendencijos, vaizduojamos 1 grafike. Didesnės troponino I vertės grupėje krūtinės skausmas buvo aptartas pusėje studijų. Iš jų, tarp 101 pacientų, 69 (68,3%) pacientams buvo fiksuotas skausmas širdies projekcijoje ( $P=0,865$ ). Tuo tarpu tarp pacientų su mažesne troponino I koncentracija kraujyje, krūtinės skausmas stebėtas 221 pacientui, kas sudaro 45,4% šios grupės tiriamųjų ( $P=0,672$ ). Karščiavimas dažniau pasireiškė tiems pacientams, kurių troponino I reikšmės buvo aukštesnės ( $P=0,055$ ) - 312 tirtųjų pacientų – 76,7%, tuo tarpu tarp

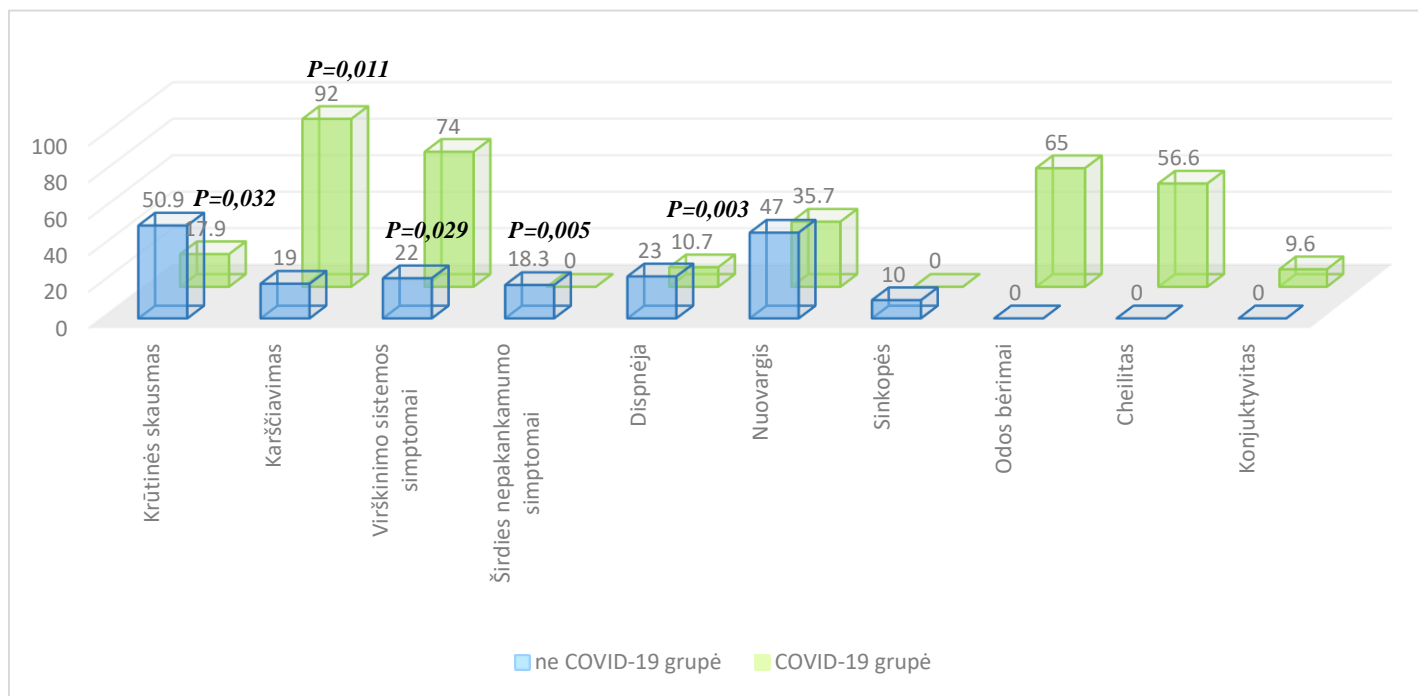
pacientų su mažesne troponino I koncentracija karščiavimas ( $P=0,192$ ) stebėtas tik 62 pacientams – 14,0% studijose aptartų vaikų ir paauglių. Virškinimo sistemos simptomai stebėti 224 pacientams, dvejose studijose, ir tai sudarė 73,2% didesnės troponino koncentracijos grupės pacientų ( $P=0,759$ ). Priešingoje grupėje - virškinimo sistemos simptomai ( $P=0,488$ ). buvo stebėti 4 studijose iš 8 ir šis simptomas pasireiškė 32,3% tiriamųjų. Širdies nepakankamumo simptominės klinikinės išraiškos ( $P=0,008$ ) stebėtos tik mažiau padidėjusios troponino I koncentracijos grupėje ir tik dalyje studijų (3/8) – jų duomenimis 18,4% pacientai išsakė patiriantys šį simptomą. Dispneja ( $P=0,295$ ) šioje grupėje pasireiškė 30% pacientų, o pacientams su ryškesniais troponino koncentracijos pokyčiais kraujyje – 2,6% pacientų ( $P=0,001$ ). Didesnės troponino vertės grupėje nuovargis ( $P=0,125$ ) pasireiškė 20,5% tirtųjų, sinkopės ( $P=0,048$ ) stebėtos vienoje studijoje 12,8% pacientų. Lyginamojoje grupėje nuovargis ( $P=0,859$ ) stebėtas 55,7% pacientų, o sinkopės ( $P=0,067$ ) aptartos taip pat tik vienoje studijoje ir jų pasireiškimo dažnis siekė 15%. Apibendrinant dviejų grupių rezultatus, galima teigti, kad ne visuomet didesnė troponino I koncentracija lemia ryškesnį simptomų pasireiškimą. Atlikus skaičiavimus, pastebėta, kad pacientams, kurių troponino I koncentracija kraujyje yra didesnė, dažniau pasitaiko skausmas širdies projekcijoje, karščiavimas bei su virškinamuoju traktu susiję simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai stebėti tik mažesnės troponino I koncentracijos grupėje. Šioje grupėje taip pat dažniau pacientams pasireiškė dispneja, nuovargis bei sinkopės.

**1 grafikas. Objektivosios apžiūros simptomų pasireiškimo dažnis (%) tarp didelės troponino I koncentracijos grupės ir mažos troponino I koncentracijos grupės.**



Skirtingi simptomai daugiau ar mažiau vyravo ir atsižvelgiant į ligos sukelėją, gauti rezultatai pateikiami 2 grafike. Krūtinės skausmas, kaip vienas iš būdingiausių simptomų, esant širdies ir kraujagyslių ligoms, daugiau vyravo ne COVID-19 pacientų grupėje. Krūtinės skausmas pasireiškė 285 pacientams ne COVID-19 grupėje (50,9%) ( $P=0,203$ ), lyginant su COVID-19 grupe, kurioje iš dviejų studijų duomenų, 5 iš 28 (17,9%) pacientų pasireiškė šis simptomas ( $P=0,032$ ). Karščiavimas buvo dažnas simptomas nepriklausomai nuo ligos etiologijos. Ne COVID-19 grupėje jis pasireiškė 107 pacientams (19%) ( $P=0,148$ ), o COVID-19 grupėje – 308 (92%) pacientams ( $P=0,011$ ). Gastrointestinaliniai simptomai ne COVID-19 pacientams buvo aptarti tik 2 iš 8 studijų. 30 pacientų iš 136 (22%) išsakė šiuos skundus ( $P=0,029$ ). Tuo tarpu, COVID-19 grupėje šie simptomai buvo daug dažnesni ir buvo išsakyti 247 pacientų (74%) ( $P=0,551$ ). Širdies nepakankamumo simptomai buvo fiksuoti tik ne COVID-19 etiologijos sukeltų širdies ligų grupėje ir sudarė 18,3% ( $P=0,005$ ). Dispneja stebėta 23% pacientų, ne COVID-19 grupėje ( $P=0,278$ ) ir 10,7% COVID-19 grupėje ( $P=0,003$ ). Nuovargis buvo atžymimas 47% ne COVID-19 grupėje ( $P=0,881$ ) ir 35,7% COVID-19 grupėje ( $P=0,186$ ). Sinkopės buvo stebėtos tik ne COVID-19 grupėje ir tik 10 pacientų. Odos bėrimas, cheilitas bei konjunktyvitas stebėtas tik miokarditu ir COVID-19 infekcija sergantiems vaikams. Odos bėrimas stebėtas 217 pacientų (65%), konjunktyvitas – 189 pacientams (56,6%) ir cheilitas 32 pacientams (9,6%), bet minėtieji simptomai ir sudaro dauginio uždegimo sindromo diagnostikos algoritmą. Apibendrinant klinikinius požymius, krūtinės skausmas, širdies nepakankamumo požymiai, dispneja, nuovargis ir sinkopės buvo daug išreikštesni tarp pacientų, kuriems miokardo uždegimines ligas sukėlė kiti virusai, o ne SARS-CoV-2.

**2 grafikas. Klinikinių simptomų dažnio palyginimas tarp skirtingų etiologijų uždegiminių širdies ligų.**



**8 lentelė. Tyrimuose publikuotos pagrindinės EKG rezultatų charakteristikos**

Tyrimas	Sumažėjęs voltažas	ST-T pokyčiai	T dantelio inversija	Sinusinė tachikardija	Aritmija	Laidumo sutrikimai ar blokados
Yoldaş ir kt.	84 (36,7%)	85 (37,1%)	ND	70 (30,6%)	13 (5,7%)	8 (3,5%)
Seidel ir kt.	ND	20 (47,6%)	15 (35,7%)	ND	16 (38%)	ND
Başar ir kt.	ND	23 (58,9%)	ND	32 (82,0%)	4 (10%)	3 (7,7%)
Isaak ir kt.	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Malek ir kt.	ND	17 (94,4%)	9 (50%)	ND	2(11,1%)	ND
Chinali ir kt.	ND	12 (36,4%)	8(24,4%)	ND	ND	ND
Krasic ir kt.	ND	33(53,2%)	33(53,2%)	22 (34,4%)	ND	ND
Chang ir kt.	ND	ND	ND	ND	32 (34%)	29(30,9 %)
Grimaud ir kt.	ND	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	ND	ND
Blondiaux ir kt.	1( 25%)	1(25%)	1(25%)	4 (100%)	ND	ND
Vukomanovic ir kt.	ND	17 (70%)	ND	2 (8,4%)	6 (25%)	1 (4,2%)
Valverde ir kt.	ND	63(22%)	63(22%)	ND	5(1,7%)	17 (%)

Yoldaş ir bendraautoriai stebėjo, jog mioperikarditu sergančių pacientų elektrokardiograma daugumai parodė keturias elektrokardiografinių pokyčių stadijas, kurioms būdingas ST segmento pakilimas, normalūs ST segmentai su T bangos išlyginimu, T bangos inversija be Q bangos susidarymo ir su laiku susinormalizuojanti EKG. Perimiokarditu sergantiems pacientams pasireiškė nespecifiniai apatinių ir šoninių derivacijų ST segmento ir T dantelio anomalijos, sumažėjęs QRS voltažas, skilvelinė tachiaritmija ir laidumo sulėtėjimas arba blokada. 33 (14,4%) pacientams EKG stebėtos nepatikslintos ekstrasistolijos ir ankstyvosios repoliarizacijos (26).

Seidel ir kolegų studijoje beveik pusei pacientų (47,6%) elektrokardiogramoje stebėta ST segmento pakilimas, taip pat daugiau nei trečdalyje elektrokardiogramų užfiksuota T dantelio inversija bei aritmijos (27).

Başar ir bendraautorių studijoje elektrokardiografijos duomenys buvo be pokyčių keturiems (10,3%) tiriamiesiems. Priešlaikiniai skilvelių kompleksai buvo nustatyti dviems (5,1 %) pacientams, nespecifiniai repoliarizacijos pokyčiai – keturiems (10,3 %), sinusinė tachikardija – vienam (2,6 %), supraventrikulinė tachikardija – vienam (2,6 %) pacientui. 11 iš 23 (47,8 %) pacientų, kuriems buvo stebėtas ST segmento pakilimas, pakitimai apsiribojo priekinėmis arba apatinėmis šoninėmis derivacijomis, o likusiais atvejais pakilimas buvo difuzinis (28).

Isaak ir bendraautoriai savo tyrime detalių EKG duomenų nepateikė, tik atžymėjo, jog patologinė elektrokardiograma buvo stebima 35 pacientams iš 43, kas sudaro 81% visų tirtųjų (29).

Malek ir bendraautorių studijoje 17 iš 18 pacientų (94 %) EKG buvo nustatyti ST pokyčiai, kuriuos sudarė ST segmento pakilimas (10 pacientų, 56 %) ir/ar T bangos inversija (9 pacientų, 50 %) apatinėse šoninėse derivacijose. Buvo užfiksuoti du (11 %) skilvelinių aritmijų atvejai – vienas retų pavienių priešlaikinių skilvelių kompleksų atvejis ir vienas 50 % priešlaikinių skilvelių kompleksų atvejis, registruojant EKG 24 valandas, kai nepalaikoma polimorfine skilvelių tachikardija siekia 110–200 k./min (30).

Chinali ir bendraautoriai trumpai aptarė elektrokardiogramos pokyčius pacientams savo studijoje. Pradinė EKG parodė nukrypimus nuo normos 20 iš 33 pacientų (60,6%), įskaitant ST segmento pakilimą 12 pacientų (36,3%) bei nespecifines T dantelio anomalijas 8 pacientams (24,2%) (31).

Krasic ir bendraautorių studijoje 33 iš 62 pacientų (53,2%) buvo stebimi pakitimai elektrokardiogramoje. Dažniausiai pasireiškė ST segmento pakilimai bei neigiami T danteliai priekinėse derivacijose. Vienam pacientui užfiksuota skilvelinė tachikardija, sinusinė tachikardija stebėta 22 pacientams (35,5%) (32).

Chang ir bendraautorių studijoje 29 vaikams (30,9 %) buvo užregistruotos aritmijos, dėl kurių sutriko hemodinamika (fiksuota visiška atrioventrikulinė blokada, skilvelinė tachikardija arba skilvelių virpėjimas) ir hospitalizacijos metu dėl šių priežasčių 15 vaikų (15,9 %) buvo implantuoti širdies stimulatoriai (33).

Grimaud ir bendraautorių darbe tiriamieji buvo atrenkami, taip, kad jų elektrokardiogramose būtų stebimi ST segmento pokyčiai, T dantelio inversija bei aritmijos, tad visiems pacientams (20/20) stebėti šie EKG pokyčiai (34).

Blondiaux ir bendraautorių visų tirtų pacientų EKG buvo užfiksuota sinusinė tachikardija. Sumažėjęs voltažas, ST segmento pokyčiai, T dantelio inversija buvo stebima po vieną kartą (35).

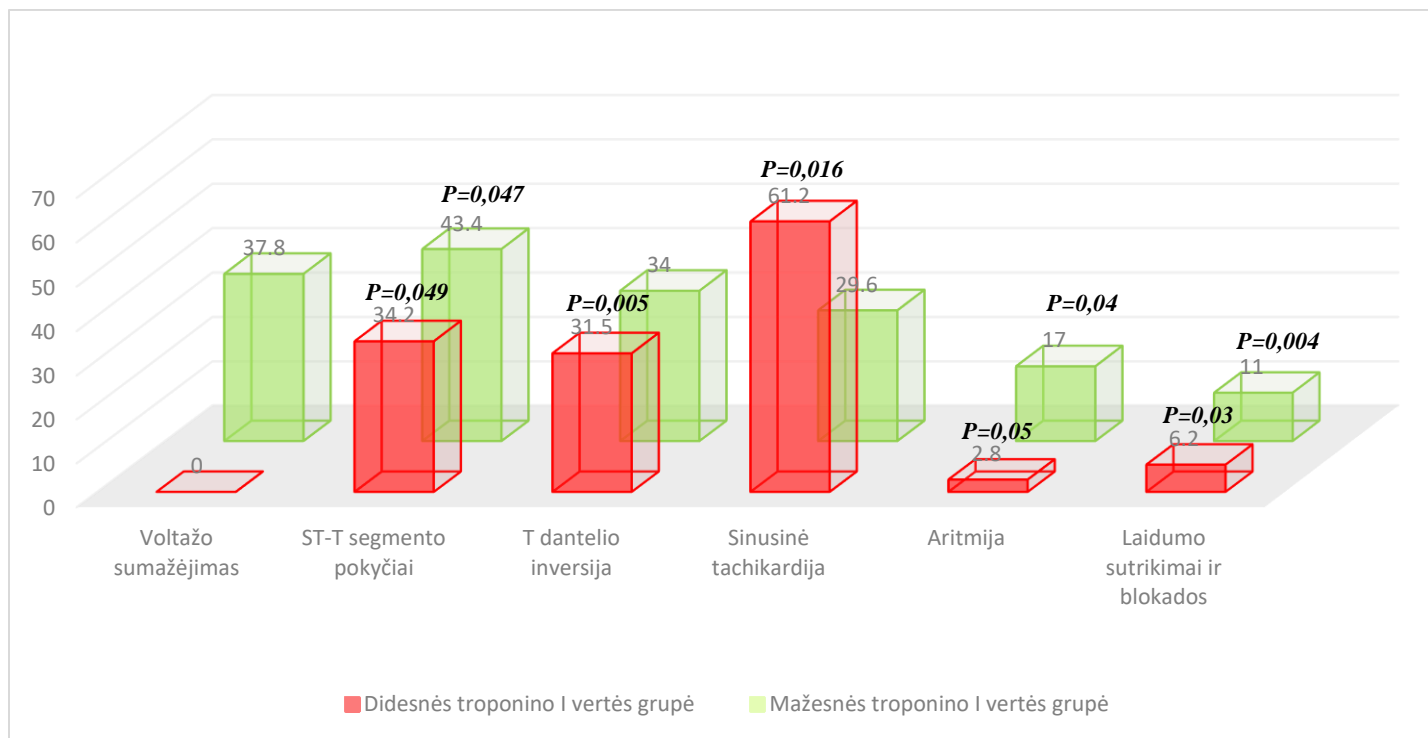
Vukomanovic ir kolegų atliktame tyrime EKG anomalijos buvo pastebėtos 17 iš 24 pacientų (70,8%). Pailgėjęs QT intervalas buvo užregistruotas 6 iš 24 vaikų (25%), kurie visi sirgo MIS-C, kas galėjo būti uždegimo ir jonų kanalų aktyvumo pasikeitimo pasekmė. Fiksuoti šeši aritmijų atvejai (25%). 2 pacientams fiksuota sinusinė tachikardija (8,3%), 1 bigeminio tipo aritmija (4,2%) (6).

Valverde ir bendraautorių studijoje atvykus į priėmimo skurių pokyčiai EKG buvo pastebėti 35,3% pacientų, o hospitalizacijos metu išryškėjo jau 72,4% pacientų. Anomalijos apima repoliarizacijos pokyčius – ST segmento elevaciją arba depresiją, T dantelio inversiją, kurie buvo užfiksuoti 63 pacientams (22 %). Taip pat stebėtas pailgėjęs PR intervalas, kuris buvo stebėtas 18 pacientų (6,3 %) elektrokardiogramose (36).

Elektrokardiogramos duomenų palyginimas tarp skirtingų troponino koncentracijų grupių pateikiamas 3 grafike. Didesnės troponino I koncentracijos grupėje ST-T segmento pokyčiai ( $P=0,049$ ) buvo aptarti 3 studijose ir pasireiškė 139 pacientui – 34,2%. Tuo tarpu lyginamojoje mažesnės troponino I koncentracijos grupėje šis EKG pokytis stebėtas 152 iš 350 pacientų (43,4%) ( $P=0,047$ ). Taip pat šioje grupėje stebėtas sumažėjęs kompleksų

voltažas 37,8% vaikų ir paauglių. Su koronariniu sindromu plačiai siejamas EKG požymis – T dantelio inversija, stebėtas panašiu procentu abejuose grupėse - 31,5% esant didesnei troponino koncentracijai ( $P=0,005$ ) ir 34% esant mažesnei troponino I koncentracijai ( $P=0,176$ ). Dar vienas stebėtas radinys elektrokardiogramose buvo sinusinė tachikardija ( $P=0,016$ ), pasireiškusi 74 iš 121 pacientų (61,2%) didesnės troponino koncentracijos grupėje bei lyginamojoje grupėje – 76 iš 257 pacientų (29,6%) ( $P=0,379$ ). Aritmijos stebėtos atitinkamai po 2,8% ( $P=0,05$ ), ir 17% ( $P=0,04$ ), tirtųjų vaikų ir paauglių. Paskutinis išskirtas elektrokardiogramos radinys buvo laidumo sutrikimai ir įvairios blokados. Pacientams, kurie buvo priskirti grupei su didesne troponino I koncentracija, šis simptomas ( $P=0,03$ ), pasireiškė 6,2% dažniu, o priešingoje grupėje šie radiniai aptikti 11% pacientų ( $P=0,004$ ). Trumpai reziumuojant gautus rezultatus, galima teigti, kad beveik visi, išskyrus vieną, elektrokardiografinį radinį, buvo dažnesni mažos troponino I koncentracijos grupėje. ST segmento pokyčiai vaikų miokardito atvejais nebuvo patikimai susiję su koronariniu sindromu klinika Tik sinusinės tachikardijos pasireiškimas buvo stebimas daugiau nei du kartus dažniau didesnės troponino I koncentracijos grupėje.

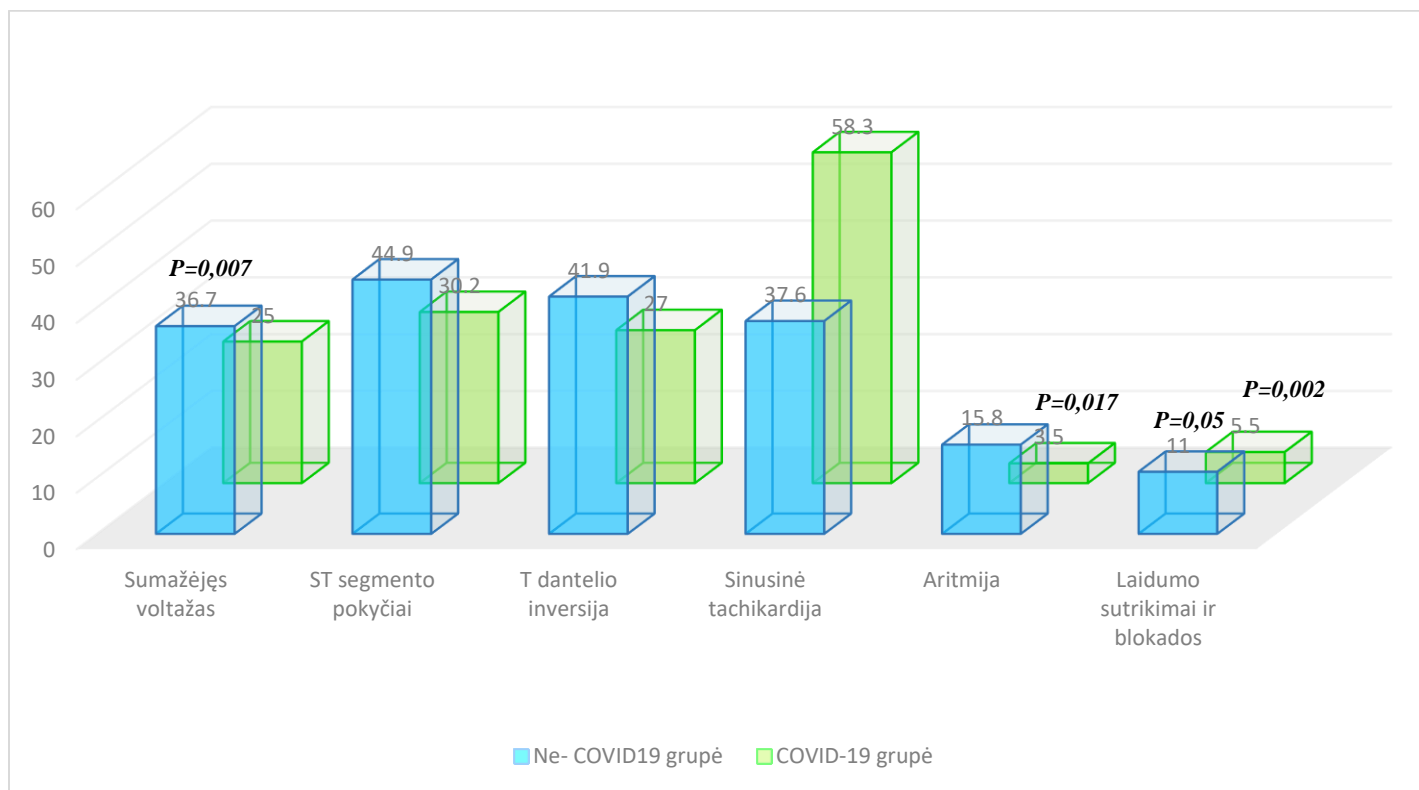
### 3 grafikas. Elektrokardiogramos radinių pasireiškimo dažnis (%) tarp didelės troponino I koncentracijos grupės ir mažos troponino I koncentracijos grupės.



Taip pat buvo atliktas elektrokardiogramos duomenų palyginimas tarp skirtingų ligos sukėlėjų grupių. Sumažėjęs voltažas buvo aptartas dvejose studijose, vienoje susijusioje su koronavirusu ir vienoje ne. Ne COVID-19 grupėje voltažo pokyčiai stebėti 36,7% pacientų ( $P=0,007$ ), o su COVID-19 susijusioje grupėje – 25% pacientų ( $P=0,188$ ). ST segmento pokyčiai buvo apžvelgti daug plačiau, su koronavirusu susijusioje grupėje 101

(30,2%) pacientų fiksuoti šie EKG pokyčiai ( $P=0,486$ ), nesusijusioje grupėje šiek tiek dažniau – 44,9% visų pacientų ( $P=0,175$ ). T dantelio inversija stebėta 41,9% pacientų, kurie sirgo kitos etiologijos miokarditu ( $P=0,661$ ), o koronaviruso etiologijos grupėje šis skaičius siekė 27% ( $P=0,415$ ). Dar vienas iš elektrokardiogramoje dažnai stebimų radinių buvo sinusinė tachikardija, kuri ne COVID-19 grupėje sudarė 37,6% ( $P=0,382$ ), o COVID-19 grupėje 58,3% pacientų ( $P=0,204$ ). Aritmija stebėta 15,8% pacientų kitos etiologijos grupėje ( $P=0,089$ ) ir 3,5% koronaviruso grupėje ( $P=0,017$ ). Taip pat elektrokardiogramose buvo stebimi laidumo sutrikimai ir blokados: 11% kitos etiologijos grupėje ( $P=0,05$ ) bei 5,5% koronaviruso grupėje ( $P=0,002$ ). Apibendrinant gautus rezultatus, stebima, kad su koronavirusus susijusio miokardito grupėje pacientams dažniau pasireiškia tik sinusine tachikardija. EKG voltažo pokyčiai, ST segmento pokyčiai, T bangos inversija, aritmija bei laidumo sutrikimai bei blokados stebimi kitos etiologijos miokarditų grupėje daug dažniau. Gauti rezultatai vaizduojami 4 grafike.

#### 4 grafikas. Elektrokardiogramos pokyčių dažnio (%) palyginimas tarp skirtingų etiologijų uždegiminių širdies ligų.



#### Širdies ultragarsinio tyrimo ir širdies magnetinio rezonanso tyrimų rezultatai:

Yoldaš ir bendraautoriai teigia, kad jų tyrime echokardiografinis įvertinimas parodė vidutinio lygio skysčio perikardo ertmėje kiekį daugeliui miokarditu sergančių pacientų (41%). Daugumai pacientų (40%) buvo



laikinas vidutinio sunkumo kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos sutrikimas, o likusiems pacientams buvo ryški kairiojo skilvelio disfunkcija ir išsiplėtimas (34%). Stebėti KS sienelės storio pokyčiai: 5% pacientų sienelė buvo suplonėjusi ir 35% pacientų sienelė sustorėjusi. Be to, kai kuriems iš šių pacientų (n=10) buvo naudojamas širdies MRT, padedantis nustatyti arba patvirtinti miokardito diagnozę. Tačiau platesni duomenys apie MRT atsakymus nepateikiami (26).

Seidel ir kolegų studijoje atlikti širdies vaizdiniai tyrimai aptariami trumpai. Echokardiografijoje užfiksuota kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KS IF) 39,5% (intervalas 22,0 – 60,0%). Širdies magnetinio rezonanso duomenys: kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas - 86.5 mL/m<sup>2</sup> (intervalas 74,0 – 109,0 mL/m<sup>2</sup>). Edema stebėta 11 pacientų (48%), o vėlyvasis gadolinio kaupimasis nustatytas 17 pacientų (74%) (27). Bašar ir bendraautorių studijoje echokardiografijos metu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkis buvo 65,5 ± 6,2 % (intervalas 54–75%). Visų pacientų kairiojo skilvelio galutinis diastolinis skersmuo buvo normos ribose, atsižvelgiant į jų amžių. Dviems pacientams buvo lengvo laipsnio mitralinė regurgitacija, o dviems – lengva perikardo efuzija. Koronarinės anomalijos ar ūminio koronarinio sindromo diferencinei diagnostikai 18 (46,1%) pacientų buvo atlikta vainikinių arterijų KT angiografija, o penkiems (12,8%) – perkutaninė kateterinė angiografija – tyrimuose pokyčių nerasta. Dešimčiai iš 28 (35,7%) pacientų, kuriems buvo atlikta širdies MRT, pasireiškė edema ir vėlyvas gadolinio kiekio padidėjimas, o tai rodo miokardo ar perikardo pažeidimą. Iš šių 10 pacientų vienam buvo pažeista tarpkilvelinė pertvara, o aštuoniems vėlyvojo laikotarpio gadolinio kiekio padidėjimas buvo stebimas kairiojo skilvelio laisvojoje sienelėje nuo bazalinės arba vidurinės zonos iki viršūninės srities. Likusiems pacientams pasireiškė nepatikslintas perikardo pažeidimas (28).

Isaak ir bendraautorių studijoje pacientams atlikus magnetinio rezonanso tomografiją išmatuota kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija - 57±8%, kairiojo skilvelio galutinio diastolinio tūrio indeksas 83±15 mL/m<sup>2</sup>, širdies indeksas 3,3±0,6 l/min/m<sup>2</sup>. Dvidešimt devyniems iš 43 (67%) miokarditu sergančių pacientų KSIF buvo ≥55 proc. Skystis perikardo ertmėje buvo stebimas 17 iš 43 (40 %) pacientų. Didelis židininis intensyvumas T2 riebalų supresijos režime (angl. *Short Tau inversion recovery - STIR*) vaizduose buvo aptiktas 32 iš 43 (74%) pacientų. Vėlyvojo gadolinio rasta 36 iš 43 pacientų (84%). Teigiamas vėlyvas gadolinio padidėjimas buvo pastebėtas dažniau pacientams, kuriems buvo sumažėjęs KSIF (<55 %), nei pacientams, kurių KSIF buvo išsaugotas (≥ 55 %). T1 ir T2 kartografavimas buvo prieinamas 26 iš 43 pacientų pogrupyje ir visiems kontroliniams pacientams. Miokardo natūralaus atsipalaidavimo laikas T1 sekoje, kaip ūminio miokardo pažeidimo žymuo, buvo didesnis pacientams, sergantiems ūminiu miokarditu, nei sveikiems kontroliniams pacientams (1 031±46 ms ir 962±17 ms; *P*<0,001). T2 sekoje relaksacijos laikas, kaip difuzinės miokardo edemos žymuo, tiriamiems pacientams buvo didesnis nei kontrolinės grupės vaikams (58±5 ms ir 51±2ms; *P*<0,001) (29).

Malek ir bendraautorių studijoje nagrinėtas tik MRT. Tyrimas buvo atliktas per 1 savaitę nuo tada, kai visiems pacientams buvo patvirtinta ūminio miokardito diagnozė. Visiems pacientams stebėta miokardo edema

ir vidurinės sienelės arba subepikardo vėlyvasis gadolinio kaupimasis. Skystis perikardo ertmėje nustatytas keturiems pacientams (22%). Nustatytas kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas  $80,5 \text{ mL m}^{-2}$  (intervalas 72–88)  $\text{mL m}^{-2}$ , kairiojo skilvelio išmetimo frakcija 64 (58–66) % ir kairiojo skilvelio masės indeksas - 60 (intervale 51–73)  $\text{g m}^{-2}$  (30).

Chinali ir bendraautorių tyrime stebėti širdies ultragarsiniai radiniai: visų pacientų KSIF buvo normalus priėmimo metu ( $61 \pm 5\%$ ) ir nebuvo akivaizdaus sienelių judėjimo anomalijų. Kairiojo skilvelio geometrija buvo normali visiems pacientams, nestebėta kairiosios skilvelio hipertrofijos ir/ar išsiplėtimo požymių. Diastolinio užpildymo modelis taip pat buvo normalus pagal amžių, kairiojo skilvelio užpildymo slėgis nebuvo padidėjęs. Septyniems pacientams (arba 21 %) užfiksuotas skystis perikardo ertmėje, kuris visais atvejais buvo nedidelis (didžiausias išmatuotas matmuo 0,4 cm). Magnetinio rezonanso tomografijos radiniai šioje studijoje buvo: vidutinė KSIF yra  $59,4 \pm 5,7\%$ . Skirtingai nuo echokardiografijos, dviems pacientams (atitinkamai 49 % ir 50 %) buvo galima pastebėti nežymų KSIF sumažėjimą, be akivaizdžios regioninės hipokinezijos. Nustatyta vidutinė edema buvo  $22 \pm 13 \text{ g}$  (31).

Krasic ir bendraautorių studijoje širdies magnetinis rezonansas atliktas 14 iš 62 pacientų (22,8%). 10 iš 14 vaikų buvo aprašyta miokardo edema pagal T2 seką ir 8 iš 10 vaikų buvo stebėtas teigiamas vėlyvasis gadolinio kaupimas. Vidutinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija buvo  $56,4 \pm 15,2\%$ , o normalizuotas kairiojo skilvelio galutinis diastolinis tūris buvo  $102,8 \pm 29,9 \text{ ml/m}^2$ . Nenormalūs regioninės sienelės judesiai buvo pastebėti 16 iš 62 pacientų (25,8%) (32).

Chang ir bendraautorių studijoje širdies ultragarsinio tyrimo duomenys aptarti labai trumpai: vidutinė KSIF siekė  $37,3 \pm 15,6\%$ , ženkliai sumažėjusi KSIF < 42%, buvo stebima 25 pacientams (33).

Grimaud ir bendraautorių studijoje pacientams buvo atliktas tik širdies ultragarsnis tyrimas, pateikti tik kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos matavimai: KSIF  $35,6 \pm 8,51\%$  (34).

Blondiaux ir bendraautorių studijoje pacientams buvo atliktas širdies magnetinio rezonanso tyrimas. Kairiojo skilvelio diametras svyravo intervale nuo 39 iki 54 mm, KS sienelė nuo 5 iki 8,8 mm. KSIF išmatuota  $56,75 \pm 6,76\%$ . Diskinezijų ir hipokinezijų fiksuojama nebuvo. Kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas -  $52,75 \text{ ml/m}^2$ . Vėlyvas gadolinio kaupimas nebuvo tirtas vienam pacientui, likusiems, kupimo nefiksuota. Skystis perikardo ertmėje fiksuotas 75% pacientų (35).

Vukomanovic ir kolegų studijoje lyginti su SARS-CoV-2 sietini miokarditai bei kitos etiologinės kilmės miokarditai. Echokardiografijos parametrų žymių skirtumų tarp tiriamųjų grupių nepastebėta. Segmentiniai sienelės judesiai buvo dažnesni pacientams, sergantiems miokarditu, nesusijusiu su SARS-CoV-2, nei pacientams, kurių liga buvo susijusi su SARS-CoV-2. 2 pacientams, sergantiems su SARS-CoV-2 miokarditu, padidėjo vainikinių arterijų skersmuo (z žymuo > 2), o prieš COVID-19 pandemiją pacientams koronarinių arterijų išsiplėtimas nebuvo užregistruotas (2 iš 7, P = 0,07). Širdies magnetinio rezonanso tomografija 66,6 %

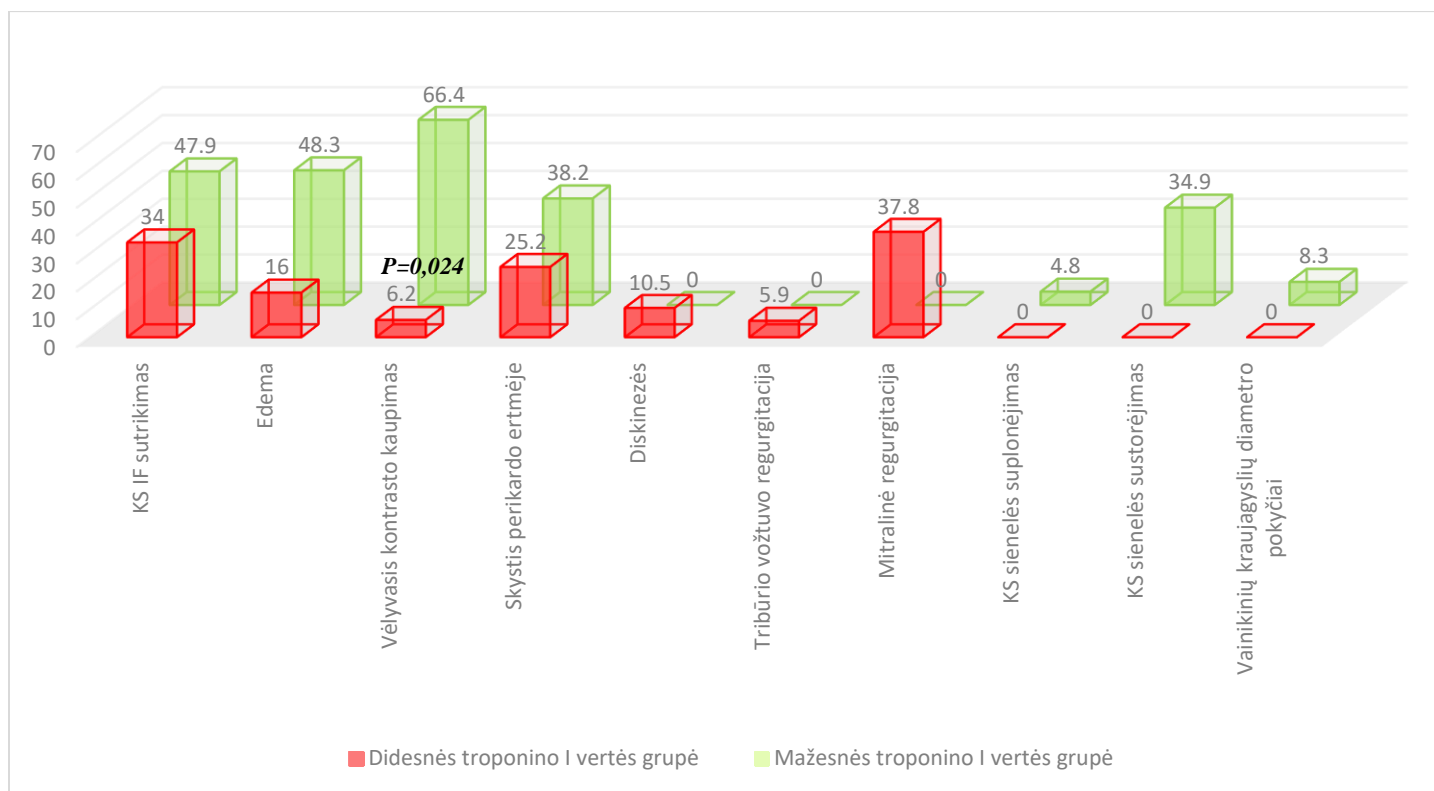
pacientų, sergančių miokarditu, nesusijusių su SARS-CoV-2, parodė vėlyvą gadolinio kaupimą ūminėje fazėje. Nė vienam iš pacientų, sergančių miokarditu, susijusių su SARS-CoV-2, ūminėje fazėje nebuvo teigiamas vėlyvasis gadolinio kaupimas. Dažniausias echokardiografinis radinys, susijęs su miokarditu, yra dilatacinės kardiomiopatijos fenotipas, nors kai kuriems pacientams echokardiografija yra normali. Echokardiografinis tyrimas nustatė lengvą ar vidutinio sunkumo sistolinę KS disfunkciją ir išsiplėtusį KS abiejose grupėse. Segmentinių sienelių judėjimo anomalijos dažnai buvo nustatomos pacientams, sergantiems miokarditu, nesusijusių su SARS-CoV-2 (6).

Valverde ir bendraautorių studijoje visiems pacientams buvo atlikta echokardiografija priėmimo metu ir hospitalizacijos metu. Triburio regurgitacija pasireiškė 17 pacientų (5,9%). Priėmimo metu lengvo laipsnio mitralinis nepakankamumas buvo nustatytas 109 (38,1%) pacientų ir vidutinio laipsnio mitralinis nepakankamumas - 12 pacientų (4,2%). Skystis perikardo ertmėje nustatytas 80 pacientų (27,9%). Priėmimo metu KS išstūmimo frakcija buvo sutrikusi 34% pacientų, tikslus KS IF % neįvardintas. Regioninės sienelės judėjimo anomalijos buvo aprašytos 19 pacientų. Echokardiografinis vainikinių arterijų įvertinimas atliktas 69 pacientams (24,1%). Buvo nustatytas bet kurios vainikinės arterijos išsiplėtimas ( $z > 2$ ). Labiausiai pažeistos buvo kairioji vainikinė arterija (16,4%), kairioji priekinė nusileidžianti arterija (14%), dešinė vainikinė arterija (11,9%) ir kairioji cirkumfleksinė arterija (4,6%). Širdies magnetinio rezonanso tomografija atlikta 42 pacientams (14,7%). Miokardo edema, įvertinta pagal T2 hiperintensyvumą, pasireiškė 14 pacientų (33,3 % pacientų, kuriems atlikta MRT). Skystis perikardo ertmėje buvo užfiksuotas 10 pacientų (23,8 %). Teigiamas vėlyvasis gadolinio kaupimasis nustatytas 6 pacientams (14,3%). Iš jų 5 pacientams pasireiškė difuzinis periepiokardo vėlyvojo gadolinio padidėjimas, susijęs su dideliu T2 hiperintensyvumu ir perikardo efuzija. Vienam pacientui buvo pastebėtas transmuralinis gadolinio padidėjimas pertvaros viduryje (36).

Širdies echoskopijos bei širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų duomenų palyginimas tarp didesnės troponino I ir mažesnės troponino I koncentracijų kraujyje grupių vaizduojamas 5 grafike. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos tarp grupių žymiai nesiskyrė: 52,53% bei 53,64%. Didesnis skirtumas stebimas matuojant normalizuoto kairiojo skilvelio galutinio diastolinio tūrio indeksą. Didesnės troponino I koncentracijos grupėje šis rodiklis siekė  $102,8 \pm 29,9$  ml/m<sup>2</sup>., o lyginamojoje mažesnės troponino I koncentracijos kraujyje grupėje - 75,68 ml/m<sup>2</sup>. Bendrai KS IF sutrikimas buvo fiksuotas 97 iš 286 pacientų (34%), kuriems širdies raumens pažeidimo žymuo buvo labiau išreikštas. Priešingoje grupėje vaizdiniai tyrimai parodė, jog kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija yra sutrikusi 146 iš 305 tirtųjų vaikų ir paauglių (47,9%). Edemos buvo stebėtos atitinkamai 16% pacientų ir 48,3% pacientų. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimuose buvo stebimas vėlyvasis kontrasto gadolinio kaupimasis miokarde. Pacientams, kurių troponono I koncentracija kraujyje buvo didesnė, šis reiškinys stebėtas 24 iš 387 pacientų, kas sudaro 6,2% šios grupės atstovų ( $P=0,024$ ). Pacientams, kuriems ištyrimo metu buvo nustatytas kiek mažesnis troponino I koncentracijos kiekio padidėjimas kraujyje,

vėlyvasis kontrasto kaupimas stebėtas 87 pacientams iš 131, tai yra 66,4% grupei priklausančių asmenų ( $P=0,057$ ). Skystis perikardo ertmėje stebėtas atitinkamai 25,2% pacientų ir 38,2% pacientų. Įvairūs neįprasti miokardo susitraukimai – diskinezės stebėti tik 35 iš 348 tiriamųjų (10,5%), priskirtų didesnės troponino I koncentracijos kraujyje grupei. Taip pat šiai grupei buvo būdingi vožtuvų pakitimai: tribūrio vožtuvo nepakankamumas stebėtas 5,9% pacientų, o mitralinio vožtuvo nepakankamumas- 37,8% tirtų pacientų ( $P=0,306$ ). Mažesnės troponino I koncentracijos kraujyje grupei papildomai buvo stebėti kairiojo skilvelio sienelės pločio pokyčiai. Sienelės suplonėjimas buvo stebėtas 11 iš 229 vaikų ir paauglių (4,8%), o sienelės sustorėjimas 80 iš 229 pacientų (34,9%) ( $P=0,25$ ). Taip pat šios grupės atstovams buvo stebima vainikinių kraujagyslių skersmens padidėjimas, bet tik 2 pacientams, vienoje studijoje ir tai sudarė 8,3% studijos atstovų. Apžvelgiant duomenis, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, miokardo edema, vėlyvasis gadolinio kaupimas, skystis perikardo ertmėje, kairiojo skilvelio sienelės storio pokyčiai buvo dažniau stebimi pacientams su mažesne troponino I koncentracija kraujyje. Vaikams ir paaugliams, kurių kraujyje lyginant su kitais tiriamaisiais, širdies pažeidimo žymens buvo daugiau, dažniau stebėta miokardo diskinezės bei širdies vožtuvų pažaidos.

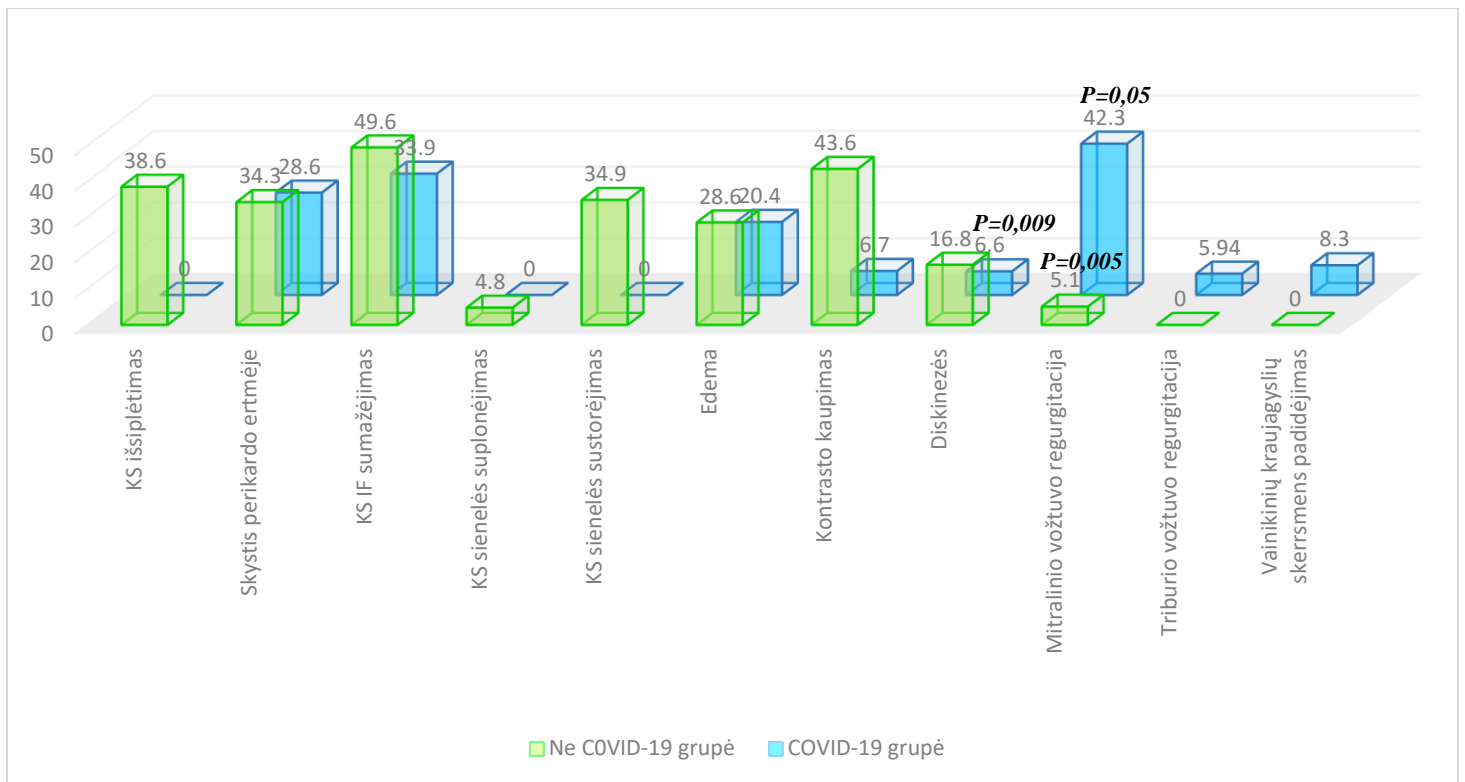
### 5 grafikas. Širdies echoskopinio tyrimo ir širdies MRT radinių dažnio, išreikšto procentais, palyginimas tarp didesnės ir mažesnės troponino I koncentracijos kraujyje pacientų grupių.



Širdies ultragarsinio tyrimo ir širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų duomenų palyginimas pagal etiologinį veiksnių vaizduojamas 6 grafike. Kairiojo skilvelio išsiplėtimas stebėtas tik ne COVID-19 pacientų

grupėje ir čia siekė 38,6% ( $P=0,374$ ). Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas stebėtas abejuose grupėse – beveik pusei pacientų (49,8%) kitos etiologijos uždegiminių ligų grupėje ir 33,9% pacientų su COVID-19 infekcija. Kairiojo skilvelio sienelės pokyčiai stebėti ne COVID-19 pacientų grupėse: rečiau (4,8%) fiksuotas miokardo išplonėjimas, dažniau (34,9%) miokardo sienelės sustorėjimas ( $P=0,25$ ). Dažnas radinys buvo skystis perikardo ertmėje. Ne COVID-19 grupėje jis siekė 34,3%, o pacientams sergantiems koronavirusine infekcija, šis požymis stebėtas mažiau pacientų – 28,6%. Miokardo edema stebėta abejuose tiriamųjų grupėse. Kitos etiologijos miokardo uždegiminę ligą turintiems pacientams šis reiškinys buvo fiksuotas 28,6%, o pacientams su COVID-19 – 20,4%. Vėlyvasis gadolinio kaupimas stebėtas atitinkamai 43,6%, bei 6,7% pacientų. Miokardo diskinezės ne COVID-19 grupėje fiksuotos 16,8% pacientų ( $P=0,07$ ), o kitoje grupėje 6,6% tirtųjų ( $P=0,009$ ). Stebėti iš širdies vožtuvų pakankimai, pagrindė pažeisti tribūris bei mitralinis vožtuvai. Stebėti skirtumai tarp grupių: mitralinis nepakankamumas nustatytas 5,1% pacientų be COVID-19 ( $P=0,005$ ) ir 42,3% pacientų su koronavirusine infekcija taip pat šiems pacientams nustatyta ir tribūrio vožtuvo regurgitacija - 5,9% pacientų ( $P=0,05$ ). Kairiojo skilvelio išstūmio frakcija kitos etiologijos grupės pacientams vidutiniškai buvo 61,31%, o COVID-19 grupės - 42,25%. Kairiojo skilvelio galutinio diastolinio tūrio indeksas ne COVID-19 grupėje buvo - 86.66 mL/m<sup>2</sup>, o COVID-19 - 52,75 ml/m<sup>2</sup>. Įvertinus gautus rezultatus, stebima, jog ne COVID-19 grupėje buvo daug dažnesnis kairiojo skilvelio išsiplėtimas, dažniau stebimas skystis perikardo ertmėje, stebėti kairiojo skilvelio sienelės storio pokyčiai, dažnesnė miokardo edema, vėlyvasis gadolinio kaupimas, bei diskinezės. COVID-19 grupėje stebima labiau sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, labiau pažeisti širdies vožtuvai - tiek mitralinis vožtuvas, tiek dvibūris vožtuvas.

**6 grafikas. Širdies echoskopinio tyrimo ir širdies MRT radinių dažnio palyginimas tarp skirtingų etiologijų uždegiminių širdies ligų.**



Klinikinių simptomų ryšys su miokardo pažaidos intensyvumu buvo nagrinėjamas koreliacinės analizės principu, siekiant išsiaiškinti, ar išskirti dydžiai (šiuo atveju klinikinės išraiškos) yra priklausomi nuo miokardo pažaidos intensyvumo. Vertintas ryšio stiprumas tarp kintamųjų bei ar koreliacija yra statistiškai reikšminga. Koreliacijos stiprumas pasiskirstė nuo labai silpnos, iki stiprios. Statistiškai reikšminga buvo tik troponino koncentracijos bei T bangos inversijos, fiksuotos EKG, koreliacija. Gauti rezultatai vaizduojami 9 lentelėje.

**9 lentelė. Klinikinių simptomų ryšio su miokardo pažaidos intensyvumu koreliacinės analizės duomenys**

Klinikinis simptomas	Koreliacijos koeficientas	P reikšmė	Koreliacijos stiprumas	Statistinis reikšmingumas
Krūtinės skausmas	0,032	0,931	Labai silpna	NE
Karščiavimas	0,73	0,822	Stipri	NE
Virškinimo sistemos simptomai	0,505	0,097	Vidutinė	NE
Širdies nepakankamumo simptomai	-0,487	0,676	Silpna	NE
Dispėja	-0,455	0,441	Silpna	NE
Nuovargis	-0,027	0,954	Labai silpna	NE

Sinkopės	-0,067	0,862	Labai silpna	NE
Voltažo pokyčiai	-0,041	0,654	Labai silpna	NE
ST segment pokyčiai	0,590	0,072	Vidutinė	NE
T inversija	0,893	0,007	Stipri	TAIP
Sinusinė tachikardija	0,507	0,305	Vidutinė	NE
Aritmija	0,443	0,320	Silpna	NE
Laidumo sutrikimai ir blokados	0,236	0,702	Silpna	NE
Efuzija	-0,493	0,261	Silpna	NE
KS IF pokyčiai	0,316	0,684	Silpna	NE
KS disfunkcija	-0,827	0,381	Stipri	NE
Edema	-0,4	0,505	Silpna	NE
Kontrasto kaupimas	-0,465	0,246	Silpna	NE
Mitralinė regurgitacija	0,438	0,150	Silpna	NE
Diskinezės	0,599	0,041	Vidutinė	NE

## REZULTATŲ APTARIMAS, IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Rezultatuose buvo pateiktas platus pacientams nustatytų klinikinių simptomų spektras. Tačiau išryškėjo tam tikri aspektai. Mūsų gautuose rezultatuose karščiavimas, T bangos inversija, fiksuota EKG, bei KS disfunkcija, stebėta širdies echoskopiniuose bei MRT tyrimuose, stipriausiai koreliavo su troponino koncentracijos kraujyje padidėjimu. Tačiau tik T bangos inversijos ir miokardo pažeidimo biožymens koreliacija buvo stebėta, kaip statistškai reikšminga. Basar ir kolegų studijoje, buvo nustatyta, jog nėra koreliacijos tarp klinikinių simptomų, lojadienių skaičiaus bei troponino reikšmių (28). Tuo tarpu Belhadjer ir bendrautoriai aprašė kairiojo skilvelio disfunkcijos ryšį su mažai ar vidutiniškai padidėjusia troponino I koncentracija kraujyje (39). Pastarosios studijos radiniai atitinka gautuosius mūsų apžvalgoje, nors žymiai skyrėsi tiriamųjų imtis ir amžius.

Taip pat mūsų studijoje, esant uždegiminei širdies ligai ir troponino padidėjimui kraujyje, stebėta, kad esant didesnei širdies biomarkerio pažaidai, dažnėja ir krūtinės skausmas. Thankavel ir kolegos savo studijoje teigia, jog kaip simptomas, krūtinės skausmas dažnai pasireiškia vaikams ir paaugliams, tačiau miokardo infarkto dažnis yra daug mažesnis nei suaugusiųjų. Bet reikia atkreipti dėmesį, kad pacientų, kuriems yra padidėjęs šis širdies specifinis biomarkeris, prognozė paprastai yra blogesnė, ypač jaunesniems nei 2 metų vaikams (24). Mūsų studijoje, esant didesnei troponino I koncentracijai kraujyje, dažniau pacientams pasireiškė karščiavimas bei

virškinimo sistemos simptomai. Virškinimo sistemos simptomų didesnę dažnį galėjo lemti tai, jog didesnės troponino vertės grupėje buvo įtraukti ir pacientai su dauginiu uždegiminiu sindromu. Thankavel ir bendraautoriai atkreipė dėmesį, jog pacientams, kuriems buvo diagnozuotas miokarditas, be krūtinės skausmo, didžioji dalis pacientų skundėsi karščiavimu, pilvo skausmu, pykinimu, viduriavimu bei turėjo širdies nepakankamumą (38). Šios studijos rezultatai atitinka mūsų tyrimus, nors mūsų atliktame tyrime didesnės troponino I koncentracijos vertės grupės vidurkis buvo beveik tris kartus didesnis. Tačiau vidurkių skirtumas yra galimas dėl žymaus imčių skirtumo. Toje pačioje studijoje tik dviems pacientams pasireiškė sinkopė ir aritmija (38). Mūsų tyrime, esant didesnei troponino I vertei, sinkopės stebėtos dvigubai dažniau. Tokie rezultatų skirtumai vėlgi galimi dėl imties dydžio skirtumų ar širdies uždegiminės ligos etiologinio veiksnio, nes pacientų amžiaus vidurkiai ir lyties pasiskirstymas žymiai nesiskiria. Atliktoje studijoje, teigiame, kad ne visuomet didesnė troponino I koncentracija lemia ryškesnę objektyviosios apžiūros simptomatikos pasireiškimą. Thankavel ir bendraautoriai savo studijoje pateikė išvadą, kad troponino I koncentracijos vertės nenumato pacientų, sergančių miokarditu ligos išeičių. Ligos išėitis, autorių teigimu, labiausiai lemia anomalinės vainikinių arterijų ligos, širdies nepakankamumo simptomai ir aritmijos (38).

Basar ir kolegos teigia, kad diferencijuoti ūminį koronarinį sindromą ir miokarditą, be galo sunku turint tik troponino vertes, bei elektrokardiografinius duomenis (18). Mūsų duomenimis, voltažo pokyčiai, ST-T segmento bei T dantelio pokyčiai, aritmijos ir įvairūs laidumo sutrikimai bei blokadų nekoreliavo su didesne troponino I koncentracija kraujyje. Žinoma, turime įvertinti, kad tokį statistinį reikšmingumą galėjo nulemti perimiokarditu sirgę pacientai, kuriems pirminė perikardo pažeidimas ir lėmė ST segmento pokyčius. ST segmento pokyčiai perikardito atveju ir sietini su paviršinių vainikinių arterijų spaudimu. Tik sinusinės tachikardijos buvo dažnesnės esant didesnei troponino I koncentracijai. Thankavel ir bendraautorių studijoje, aptariami ST segmento pokyčiai stebėti mažesnei daliai pacientų, kurių kraujyje yra nustatytas žymus troponino I koncentracijos padidėjimas (38). Lyginant su mūsų studija, žymaus skirtumo nestebima, nors šioje studijoje troponino vertė buvo mažesnė nei mūsų atliktame tyrime.

Isaak ir bendraautorių tyrime nebuvo stebima skirtumų tarp KSIF, kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indekso ar širdies indekso rezultatų tarp pacientų, kuriems nustatyta padidėjusi troponino koncentracija, bei sveikų kontrolinių pacientų, be troponino elevacijos (29). Mūsų studijoje, priešingai - kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos sutrikimas buvo fiksuotas trečdaliui pacientų, kuriems buvo reikšmingai padidėjęs miokardo pažeidimo biomarkeris. Tačiau tokie rezultatų skirtumai gali būti stebimi dėl Isaak ir bendraautorių studijos imties, kuri lyginant su šios sisteminės apžvalgos skaičiais, yra mažesnė daugiau nei dešimtį kartų. Kitoje Chinali ir kolegų atliktoje studijoje, kurioje buvo ieškoma sąsajos tarp troponino vertės ir pokyčių širdies instrumentiniuose tyrimuose, teigiama, jog visiems tirtiems pacientams buvo žymiai padidėję širdies nekrozės biomarkeriai, tačiau atliekant širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimus iš širdies echoskopinius tyrimus, buvo nustatyta tik



labai nedidelė koreliacija ( $p = 0,05$ ) tarp troponino I reikšmės globalinės ir segmentinės išilginės deformacijos (angl. *global longitudinal strain - GLS*) (31). Tačiau betkokių atveju, Thankavel ir bendraautorai teigia, jog esant troponino elevacijai, magnetinio rezonanso tomografija, o ypač su gadolinio kontrastu, yra naudingiausias testas, kai nepakanka anamnezės ir klinikinės apžiūros duomenų diagnozei suformuluoti (38).

Mūsų atliktame tyrime, vienas dažniausiai pasireiškusių simptomų - krūtinės skausmas, daugiau vyravo ne COVID-19 pacientų grupėje, o virškinamojo trakto simptomai buvo dažnesni COVID-19 grupėje. Tokios tendencijos buvo pastebėtos ir nagrinėtoje literatūroje. Serbų studijoje krūtinės skausmas kaip tipiškas miokardo nekrozės simptomas, dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems miokarditu nesusijusiu su SARS-CoV-2, o pilvo skausmas dažnai pasireiškė pacientams, sergantiems miokarditu, susijusiu su SARS-CoV-2 (6). Panašius rezultatus galėjo nulemti panašus tiriamųjų amžiaus vidurkis, nors tiriamųjų imtys žymiai skyrėsi. Mūsų stebėtuose duomenyse karščiavimas dažnesnis COVID-19 grupėje. Literatūroje galima rasti duomenų, kad vaikų, sergančių miokarditu susijusiu su SARS-CoV-2, kūno temperatūra buvo žymiai aukštesnė nei pacientų, sirgusių miokarditu iki pandemijos pradžios (6). Temperatūrų skirtumai, be abejo, gali būti siejami su uždegimo etiologija. Širdies nepakankamumo simptomai fiksuoti tik kitos etiologijos grupėje. Riccardo ir bendraautorių teigimu, ūmių širdies nepakankamumo simptomų kartu su miokarditu, siejamo su koronavirusu, dar nėra aprašyta pediatrinėje populiacijoje, tačiau tokių atvejų tarp suaugusiųjų yra buvę (40). Mūsų skaičiavimuose dispnėja stebėta dažniau nustatyta ne COVID-19 grupėje. Tuo tarpu atskirtis tarp šio simptomo pasireiškimo buvo daug didesnė Vukomanovic ir bendraautorių studijoje (6). Manome, kad žymūs nesutapimai tarp ne COVID-19 pacientų grupių stebimi dėl žymios pacientų imties ir amžiaus skirtumų. Atliktų skaičiavimų duomenimis, sinkopės stebėtos tik ne COVID-19 grupėje. Basar ir kolegų manymu, šis nespecifinis simptomas, kartu su karščiavimu ir bendru silpnumu yra daug dažnesnis, kuomet stebima ne tik miokardo, bet ir žymi perikardo pažeidimai (28).

Literatūroje elektrokardiogramos pokyčiai, atkreipiant dėmesį į repoliarizacijos pokyčius stebėti penktadaliui pacientų, kuriems buvo diagnozuota COVID-19 infekcija, taip pat T dantelio inversija toje pačioje Valverde ir kolegų studijoje fiksuota tokiam pat kiekiui pacientų (36). Mūsų studijos skaičiavimais, koronaviruso grupėje šis skaičius buvo nereikšmingai didesnis. Dažnai tarp pacientų stebėta sinusinė tachikardija, COVID-19 infekcija sergančiųjų grupėje buvo dažnesnė. Sanna ir kolegų studijoje teigiama, jog nors vaikai, sergantys COVID-19 dažnai turi aritmijas, jos sąlyginai mažai kenksmingos (supraventrikulinė tachikardija, priešlaikiniai prieširdžių ir skilvelių kompleksai, pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada) (41).

Mūsų atliktoje studijoje, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas stebėtas abejose grupėse, o kairiojo skilvelio išsiplėtimas stebėtas tik ne COVID-19 pacientų grupėje. Tuo tarpu Vukomanovic ir kolegų studijoje teigiama, jog dažniausi echokardiografiniai radiniai yra kairiojo skilvelio dilatacinės kardiomiopatijos fenotipas, įvairaus sunkumo sistolinė kairiojo skilvelio disfunkcija ir išsiplėtęs KS, nepriklausomai abejose grupėse (6). Kitas taip pat dažnas radinys - skystis perikardo ertmėje. Valverde ir kolegų studijoje, šis simptomas pasireiškė

dažniau tarp pacientų, sirgusių koronavirusine infekcija (36). Kitos etiologijos miokarditu sergantiems pacientams vėlyvasis gadolinio kaupimas stebėtas beveik pusei pacientų. Vukomanovic ir bendraautorių studijoje širdies MRT buvo itin naudinga diagnostikos priemonė, pacientų, sergančių miokarditu, nesusijusių su SARS-CoV-2, nes rodė vėlyvą gadolinio kontrasto kaupimą ūminėje fazėje (6). Vertinant miokardo edemos paplitimą, ir lyginant jį su Vukomanovic ir kolegų studija žymaus skirtumo tarp literatūroje aprašytų bei mūsų atliktoje studijoje nėra stebima (36). Mūsų studijos skaičiavimais miokardo diskinezės ne COVID-19 ir kitos etiologijos grupėje statistiškai patikimai skyrėsi. Vukomanovic ir bendraautorių duomenimis segmentiniai sienelės judesiai buvo dažnesni pacientams, sergantiems miokarditu, nesusijusių su SARS-CoV-2, nei pacientams, kurių susirgimas buvo susijęs su SARS-CoV-2 (6). Mitralinės kraujotakos sutrikimo požymiai atskirų autorių nagrinėtose tyrimo grupėse ir mūsų atliktoje sisteminėje apžvalgoje statistiškai patikimai priklausė nuo etiologinio veiksnio.

## **IŠVADOS:**

- Klinikinių simptomų ryšys su miokardo pažaidos intensyvumu, nagrinėtas koreliacinės analizės principu, parodė, jog sukauptais duomenimis statistiškai reikšminga buvo tik troponino koncentracijos bei T dantelio inversijos koreliacija.
- Skaičiavimų duomenimis nustatyta, kad pacientams, kurių troponino I vertė yra didesnė, dažniau pasitaiko skausmas krūtinėje, širdies projekcijoje, karščiavimas ir su virškinamuoju traktu susiję simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas). Pacientams, su didesne troponino I verte, nustatyta, dispnėjos ir troponino vertės bei sinkopių ir troponino vertės statistinis patikimumas. Pacientams, kuriems nustatyta mažesnė troponino I vertė kraujyje, dažniau stebime dispnėją, sinkopes. Taip pat šiems pacientams būdingi širdies nepakankamumo simptomai, šiems simptomams nustatyta statistiškai patikima priklausomybė. Pacientams su mažesne troponino I verte būdingesni EKG pokyčiai – ST segmento pokyčiai, T dantelio inversija. Tik sinusinė tachikardija daugiau nei dvigubai dažniau pasitaikė didesnės troponino I koncentracijos grupėje, taip pat buvo nustatyta, kad šie duomenys statistiškai patikimi. Aritimijų pasireiškimas tarp skirtingų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientams su mažesne troponino I koncentracija kraujyje dažnesnis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, edema, skystis perikardo ertmėje, vėlyvasis gadolinio kaupimas, miokardo sienelės pokyčiai. Esant didesnei troponino I koncentracijai kraujyje, dažnesnės diskinezės ir širdies vožtuvų pažaidos, buvo nustatyta, kad šioje grupėje vėlyvasis kontrasto kaupimas yra statistiškai patikimas simptomas.
- Bendrosios apžiūros ir anamnezės klinikiniai požymiai, tokie kaip, krūtinės skausmas, širdies nepakankamumas, dispnėja, bendras silpnumas ar nuovargis ir sinkopės buvo daug būdingesni kitos

etiologijos grupės pacientams. Širdies nepakankamumo simptomai buvo fiksuoti kitos etiologijos grupių pacientams ir taip pat buvo nustatytas statininis patikimumas. Koronaviruso etiologijos grupėje dažni buvo virškinimo sistemos simptomai, karščiavimas, odos bėrimas, kojuktyvitas bei cheilitas. Karščiavimas šioje grupėje vertintas kaip statistiškai patikimas simptomas. Vertinant EKG požymius stebėta, kad su koronavirusu susijusio miokardito grupėje dažnesnė sinusinė tachikardija, aritmijos pripažintos statistiškai reikšmingai priklausomos. Kiti radiniai tokie kaip EKG voltažo pokyčiai, ST segmento pokyčiai, T bangos inversija ar laidumo sutrikimai bei blokados stebėti kitos etiologijos miokarditų grupėje didesniu dažniu. Širdies funkciją vertinančiuose vaizdiniuose tyrimuose stebėta, kitos etiologijos grupėje dažnesnis kairiojo skilvelio išsiplėtimas, skystis perikardo ertmėje, kairiojo skilvelio sienelės storio pokyčiai, miokardo edema, vėlyvasis gadolinio kaupimas ir diskinezės. COVID-19 etiologijos grupėje stebėta žymiau sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, statistiškai reikšmingai labiau pažeisti širdies vožtuvai, o miokardo diskinezės išskirtos kaip statistiškai patikimas rodiklis.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Aug 10;144(6):e123–35.
2. Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2020 Oct;67(5):855–74.
3. Pomiato E, Perrone M, Palmieri R, Gagliardi MG. Pediatric Myocarditis: What Have We Learnt So Far? *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022 May 3;9:143.
4. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 6;42(3):466–72.
5. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1079–87.
6. Vukomanovic VA, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Minic P, Petrovic G, et al. Differences Between Pediatric Acute Myocarditis Related and Unrelated to SARS-CoV-2. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 May;40(5):e173.

7. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J Am Board Fam Med.* 2015 Apr;28(2):283–93.
8. Bugiardini R, Cenko E. Sex differences in myocardial infarction deaths. *The Lancet.* 2020 Jul 11;396(10244):72–3.
9. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clinic Proceedings.* 2020 Jan;95(1):136–56.
10. Messroghli DR, Pickardt T, Fischer M, Opgen-Rhein B, Papakostas K, Böcker D, et al. Toward evidence-based diagnosis of myocarditis in children and adolescents: Rationale, design, and first baseline data of MYKKE, a multicenter registry and study platform. *Am Heart J.* 2017 May;187:133–44.
11. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis. *Circulation.* 2020 Feb 11;141(6):e69–92.
12. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/33/2636/408735?login=true>
13. Jhamnani S, Fuisz A, Lindsay J. The spectrum of electrocardiographic manifestations of acute myocarditis: an expanded understanding. *J Electrocardiol.* 2014 Dec;47(6):941–7.
14. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol.* 2013 Feb;34(2):390–7.
15. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Oct 9;19(1):75.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71.

17. Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2010;31(1):47–50.
18. Dionne A, Kheir JN, Sleeper LA, Esch JJ, Breitbart RE. Value of Troponin Testing for Detection of Heart Disease in Previously Healthy Children. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18;9(4):e012897.
19. Dasgupta S. Risk prediction for adverse events in pediatric acute myocarditis: Are we there yet? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Sep;40(9):639–40.
20. Arola A, Pikkarainen E, Sipilä JO, Pykäri J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 18;6(11):e005306.
21. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastianski M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 19;8:CD004370.
22. Mohan S, Nandi D, Stephens P, M'Farrej M, Vogel RL, Bonafide CP. Implementation of a Clinical Pathway for Chest Pain in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Nov;34(11):778–82.
23. Jehlicka P, Huml M, Rajdl D, Mockova A, Matas M, Dort J, et al. How to interpret elevated plasmatic level of high-sensitive troponin T in newborns and infants? *Physiol Res*. 2018 May 4;67(2):191–5.
24. Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2022 Jan 1;60(1):18–32.
25. Lu JC, Bansal M, Behera SK, Boris JR, Cardis B, Hokanson JS, et al. Development of quality metrics for ambulatory pediatric cardiology: Chest pain. *Congenit Heart Dis*. 2017 Dec;12(6):751–5.
26. Yoldaş T, Örün UA. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach. *Pediatr Cardiol*. 2019 Dec;40(8):1638–44.
27. Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J, Herbst C, et al. Pathogenic Variants Associated With Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Aug;14(4):e003250.
28. Başar EZ, Borakay D, Akalın F. Myopericarditis in children and adolescent: is the elevated troponin and chest pain as alarming as we thought? *Cardiol Young*. 2021 Jun 21;1–5.

29. Isaak A, Bischoff LM, Faron A, Endler C, Mesropyan N, Sprinkart AM, et al. Multiparametric cardiac magnetic resonance imaging in pediatric and adolescent patients with acute myocarditis. *Pediatr Radiol*. 2021 Dec;51(13):2470–80.
30. Małek ŁA, Kamińska H, Barczuk-Falęcka M, Ferreira VM, Wójcicka J, Brzewski M, et al. Children With Acute Myocarditis Often Have Persistent Subclinical Changes as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;52(2):488–96.
31. Chinali M, Franceschini A, Ciancarella P, Lisignoli V, Curione D, Ciliberti P, et al. Echocardiographic two-dimensional speckle tracking identifies acute regional myocardial edema and sub-acute fibrosis in pediatric focal myocarditis with normal ejection fraction: comparison with cardiac magnetic resonance. *Sci Rep*. 2020 Jul 9;10(1):11321.
32. Krasic S, Prijic S, Ninic S, Nesic D, Bjelakovic B, Petrovic G, et al. Could the unfortunate outcome of pediatric acute myocarditis be predicted? Factors contributing to a poor outcome in myocarditis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Sep;40(9):631–8.
33. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, Lin JJ, Hwang MS, Chung HT, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214087.
34. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Annals of Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69.
35. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. *Radiology*. 2020 Jun 9;202288.
36. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21–32.
37. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
38. Thankavel PP, Mir A, Ramaciotti C. Elevated troponin levels in previously healthy children: value of diagnostic modalities and the importance of a drug screen. *Cardiology in the Young*. 2014 Apr;24(2):283–9.

39. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429–36.
40. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020 Jul 1;5(7):819–24.
41. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children’s heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1079–87.