



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”

КАТЕДРА „КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“

Д-р Живко Димитров Йовчев

АВТОРЕФЕРАТ

**РИТЪМНИ И ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С
COVID - 19**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научен ръководител: Проф. д-р Снежана Томова Тишева -
Господинова, д.м.н.

Плевен, 2026 г.

Дисертационният труд е разработен в Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен.

Проучването включва 219 последователни пациенти – 136 с документирана анамнеза за COVID-19 през предходните шест месеца и 83 контролни пациенти без такава анамнеза.

Авторефератът представя целта, задачите, методологията, основните резултати, дискусията, изводите и научните приноси на дисертационния труд.

Публичната защита на дисертацията ще се проведе на 29.09.2026г. от 14:00 часа в зала „Амброаз Пере“.

Материалите на дисертацията са на разположение за преглед в библиотеката на Медицински университет – Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ И АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Характеристика на изследваната популация

4.2. COVID-19 характеристики

4.3. Коморбидности и рискови фактори

4.4. Структура на ритъмно-проводните нарушения

4.5. Лабораторен и ехокардиографски профил

4.6. Показатели според вида на аритмията

4.7. Корелационен анализ

4.8. Логистични регресии и ROC анализ

4.9. NT-proBNP и фракция на изтласкване

4.10. Съпоставка между COVID и контролна група

4.11. Galectin-3 и ремоделиращ кардиален фенотип

V. ОБСЪЖДАНЕ

VI. ИЗВОДИ

VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ

СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

АХ	артериална хипертония
БТЕ	белодробна тромбоемболия
ДВТ	дълбока венозна тромбоза
ДК	дясна камера
ЕКГ	електрокардиограма
ЕхоКГ	ехокардиография
ЗД	захарен диабет
ИБС	исхемична болест на сърцето
КФК	креатинфосфокиназа
КАБ	коронарна артериална болест
КМП	кардиомиопатия
ЛК	лява камера

ЛП	ляво предсърдие
МИ	миокарден инфаркт
ОКС	остър коронарен синдром
ПМ	предсърдно мъждене
ППМ	перманентно предсърдно мъждене
ПТ	предсърдно трептене
РААС	ренин-ангиотензин-алдостеронова система
РФ	рисков фактор
СН	сърдечна недостатъчност
ССЗ	сърдечно-съдови заболявания
ФИ	фракция на изтласкване
ФИ Симпсън	фракция на изтласкване, изчислена по метода на Simpson
ХБЗ	хронично бъбречно заболяване
ХОББ	хронична обструктивна белодробна болест
ХСБ	хипертонично-съдова болест

СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

ACE2	angiotensin-converting enzyme 2
AHA	American Heart Association
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BMI	body mass index
CCL19	C-C motif chemokine ligand 19
CK	creatine kinase
CK-MB	creatine kinase MB fraction
CMR	cardiac magnetic resonance
COVID-19	coronavirus disease 2019
CRP	C-reactive protein
ECV	extracellular volume
EHRA	European Heart Rhythm Association

EMB	endomyocardial biopsy
ESC	European Society of Cardiology
GLS	global longitudinal strain
HF	heart failure
HFmrEF	heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
hs-cTn	high-sensitivity cardiac troponin
ICU	intensive care unit
IFN- γ	interferon gamma
IL	interleukin
LAVI	left atrial volume index
LGE	late gadolinium enhancement
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume
LVESV	left ventricular end-systolic volume
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
PCR	polymerase chain reaction
POTS	postural orthostatic tachycardia syndrome
ROC	receiver operating characteristic
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TNF- α	tumor necrosis factor alpha

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Пандемията COVID-19 и сърдечно-съдовите последици

В края на 2019 година светът се изправи пред ново инфекциозно заболяване, причинено от нов коронавирус – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), което бързо прерасна в глобална пандемия. Заболяването, известно като Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), първоначално беше описано като остър респираторен синдром, но натрупаните клинични и експериментални данни показаха, че инфекцията има мултисистемен характер и може да засегне редица органи и системи, включително сърдечно-съдовата система (1,2). SARS-CoV-2 принадлежи към семейство Coronaviridae и представлява седмият коронавирус, способен да инфектира човека. Това семейство включва няколко вирусни щамове, които се разделят на такива, причиняващи тежки заболявания, и такива, водещи до по-леки инфекции на горните дихателни пътища. Към първата група се отнасят SARS-CoV-1, причинителят на тежкия остър респираторен синдром през 2002–2003 г., Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) и SARS-CoV-2, докато щамове HKU1, NL63, OC43 и 229E обикновено предизвикват по-леки респираторни инфекции (3). Названието „коронавирус“ произлиза от характерната морфология на вирусните частици, които притежават повърхностни шиповидни гликопротеини, образувачи структура, наподобяваща корона (4).

Макар първоначално COVID-19 да беше разглеждано предимно като респираторна инфекция, постепенно се установи, че заболяването оказва значително влияние върху сърдечно-съдовата система. Инфекцията със SARS-CoV-2 може да доведе до широк спектър от кардиологични усложнения, включително миокардно увреждане, миокардит, сърдечна недостатъчност, тромбоемболични усложнения и ритъмно-проводни нарушения (5,6). Механизмите на сърдечно засягане са мултифакторни и включват директна вирусна инвазия на кардиомиоцитите, системен възпалителен отговор, ендотелна дисфункция и нарушения в микроциркулацията (7).

Тежките форми на COVID-19 са свързани със значителен физиологичен стрес върху сърдечния мускул. Този стрес се дължи на комбинация от няколко патологични фактора, включително хипоксия, системно възпаление, хемодинамични нарушения и повишена метаболитна потребност на миокарда. Допълнително, активирането на

симпатиковата нервна система води до повишени нива на ендogenous катехоламини, което може да предизвика адренергичен ексцес и да допринесе за електрофизиологични промени в миокарда (8). Тези процеси могат да доведат до нарушаване на нормалната електрическа активност на сърцето и създават предпоставки за развитие на различни форми на сърдечни аритмии (9).

Редица клинични проучвания показват, че пациенти с предшестващи сърдечно-съдови заболявания имат значително по-висок риск от неблагоприятно протичане на COVID-19. Сред най-често срещаните коморбидности са артериалната хипертония, коронарната болест на сърцето, захарният диабет и хроничната сърдечна недостатъчност (10). При тези пациенти инфекцията може да доведе до декомпенсация на съществуващата кардиологична патология, както и до развитие на нови сърдечно-съдови усложнения.

Освен острите кардиологични прояви, все по-голямо внимание се обръща на дългосрочните сърдечно-съдови последствия на COVID-19. Наблюденията върху пациенти, преболедали инфекцията, показват наличие на персистиращи симптоми като сърцебиене, тахикардия, намален физически капацитет и гръдна болка. Образните изследвания, включително кардиален магнитен резонанс, често демонстрират наличие на миокарден оток, възпаление и интерстициална фиброза, които могат да създадат структурен субстрат за развитие на ритъмно-проводни нарушения и хронична сърдечна дисфункция (11).

Тези наблюдения подчертават значението на задълбоченото изследване на сърдечно-съдовите усложнения при пациенти с COVID-19. Разбирането на механизмите на миокардното увреждане и развитието на аритмии има ключово значение за ранната диагностика, правилното клинично поведение и оптимизирането на терапевтичния подход при тези пациенти.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се анализира връзката между прекарана инфекция с SARS-CoV-2 и развитието на сърдечно-съдови усложнения, с акцент върху ритъмно-проводните нарушения, биомаркерния профил на миокардно увреждане и хемодинамично натоварване, както и ехокардиографските белези на

структурно и функционално миокардно засягане. Чрез съпоставка между пациенти с анамнеза за COVID-19 и контролна група без такава анамнеза се цели да бъде дефиниран пост-COVID кардиален фенотип, характеризиращ се с определен спектър от аритмии, промени във фракцията на изтласкване, биохимични отклонения и данни за ремоделиране.

2. Задачи

1. Да се формира кохорта от пациенти с налични клинични, лабораторни и ехокардиографски данни, позволяващи надежден сравнителен анализ между лица с анамнеза за COVID-19 с позитивен PCR test и лица без такава анамнеза.
2. Да се анализират демографските характеристики на изследваната популация – възраст, пол, ваксинационен статус и основни сърдечно-съдови рискови фактори.
3. Да се оцени честотата на придружаващите заболявания, включително артериална хипертония, захарен диабет, бъбречна дисфункция, затлъстяване, фамилна обремененост, тютюнопушене и употреба на алкохол.
4. Да се опише спектърът на ритмично-проводните нарушения в цялата кохорта и по подгрупи, като се анализира честотата на пароксизмално, персистиращо и перманентно предсърдно мъждене, предсърдно трептене, камерна екстрасистолия, камерна тахикардия, дисфункция на синусов възел и други аритмични фенотипи.
5. Да се изследва връзката между анамнезата за COVID-19 и разпределението на ритмично-проводните нарушения.
6. Да се анализира лабораторният профил на пациентите чрез оценка на липидните показатели, маркерите за миокардно увреждане, бъбречната функция и електролитния баланс.
7. Да се изследват стойностите и разпределението на тропонин T, NT-proBNP и Galectin-3 като биомаркери на остро или субакутно миокардно увреждане, хемодинамично натоварване и фиброзно-възпалително ремоделиране.
8. Да се сравнят ехокардиографските показатели между групите, с акцент върху фракцията на изтласкване на лява камера, левокамерните обеми и параметрите на диастолната функция.
9. Да се оцени корелацията между биомаркерите и ехокардиографските показатели, както и между биомаркерите и бъбречната функция.

10. Да се идентифицират независими предиктори за редуцирана левокамерна систолна функция и за неблагоприятен аритмичен фенотип чрез многовариантен статистически анализ.
11. Да се оцени дискриминационната стойност на избрани биомаркери за предсказване на фракция на изтласкване под 50% чрез ROC анализ.
12. Да се интегрират клиничните, електрокардиографските, лабораторните и ехокардиографските данни в единна аналитична рамка за описание на пост-COVID сърдечно засягане.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1 Дизайн на изследването

Настоящото проучване е ретроспективно, наблюдателно, сравнително кохортно изследване, изградено върху последователно включени пациенти с налични демографски, клинични, лабораторни и ехокардиографски данни. Аналитичната рамка е съобразена с основната научна хипотеза, че прекараната инфекция с SARS-CoV-2 се асоциира с промяна в спектъра на ритъмно-проводните нарушения, с различия в биомаркерния профил и с белези на структурно-функционално миокардно засягане.

Проучването има сравнителен характер и включва две основни групи: тестова група от пациенти с документирана анамнеза за COVID-19 и положителен PCR test през последните 6 месеца и контролна група без такава анамнеза. Всички анализи са проведени върху реални данни, събрани от наличната клинична документация и работната база.

3.2 Подбор на пациентите

В изследването са включени общо 219 последователни пациенти, преминали кардиологична оценка, при които са били налични достатъчно данни за анализ на ритъмно-проводните нарушения, лабораторния профил и ехокардиографските показатели. Пациентите са разпределени в две групи според анамнезата за COVID-19: 136 пациенти с данни за прекарана COVID-19 инфекция през последните 6 месеца и 83 пациенти без данни за такава инфекция.

Подборът на пациентите е извършен на принципа на последователното включване от наличната база с цел минимизиране на селекционния уклон. При формиране на кохортата е използвана предварително зададена логика, изискваща едновременно наличие на демографски данни, информация за основни коморбидности, лабораторни показатели и стойност на фракцията на изтласкване по Simpson. При част от променливите е бил налице различен брой валидни наблюдения, което е отчетено във всяка отделна аналитична процедура.

3.3 Критерии за включване:

- налични данни за възраст и пол;

- документиран COVID-19 статус – анамнеза за прекарана инфекция през последните 6 месеца или липса на такава анамнеза;
- налични лабораторни показатели, включително поне част от следните: LDL-холестерол, триглицериди, общ холестерол, тропонин Т, креатинин, урея, КФК, СК-МВ, калий, натрий, NT-proBNP и Galectin-3;
- налична ехокардиографска оценка с фракция на изтласкване по Simpson;
- налична информация за предходен и/или текущ ритъмно-проводен инцидент.

3.4 Критерии за изключване

- липса на достатъчно клинични или лабораторни данни за включване предвид сравнение между групите;
- липса на ехокардиографска оценка на фракцията на изтласкване;
- липса на данни, позволяващи класификация по отношение на COVID-19 анамнезата;
- дублирани записи или записи с несъвместима вътрешна логика, които не позволяват надеждна интерпретация.

3.5 Източници на данни и обработка на базата

Данните са извлечени от наличната клинична документация и работната база данни. Включваща демографски показатели, COVID статус, ваксинационен статус, придружаващи заболявания, лабораторни показатели, ехокардиографски параметри и описание на ритъмно-проводния инцидент.

Двоичните кодировки в работната база са интерпретирани съобразно вътрешната логика на набора от данни. При променливи като ваксинационен статус, фамилен анамнез, тютюнопушене и употреба на алкохол е използвана предварително дефинирана кодировка. При променливи с липсващи стойности, какъвто е примерът със затлъстяването, анализът е проведен върху наличните случаи, като липсващите стойности не са били механично вметнати.

3.6 Дефиниции на клиничните и аналитичните променливи

Анамнеза за COVID-19 е дефинирана като данни за прекарана инфекция със SARS-CoV-2 през последните 6 месеца, отразена в клиничната документация и аналитичната

база. Контролна група включва пациенти без документирана анамнеза за COVID-19 за същия период.

Неблагоприятен аритмичен фенотип е дефиниран за целите на многовариантния анализ като наличие на перманентно или персистиращо предсърдно мъждене, предсърдно трептене, камерна тахикардия или дисфункция на синусов възел. Тази композиционна крайна точка е избрана с цел обединяване на клинично по-тежките ритъмно-проводни нарушения в единна бинарна променлива.

Редуцирана левокамерна систолна функция е дефинирана като фракция на изтласкване на лява камера под 50%. Допълнително за описателните и стратификационни анализи фракцията на изтласкване е категоризирана в три групи: под 40%, от 40% до 49% и 50% или повече.

Бъбречната функция е оценявана чрез серумни стойности на креатинин и урея, а в разширения анализ на Galectin-3 – и чрез категоризация по eGFR, когато такава е налична. Диабетният статус е анализиран в три категории: липса на диабет, наличен диагностициран диабет и новооткрит диабет.

3.7 Анамнестична и клинична оценка

При всички пациенти са анализирани наличните анамнестични данни за сърдечно-съдови рискови фактори и придружаващи заболявания. Те включват възраст, пол, фамилна анамнеза, тютюнопушене, употреба на алкохол, наличие на захарен диабет, артериална хипертония/хипертонично-съдова болест, затлъстяване и данни за сърдечна недостатъчност. Тези показатели са използвани както за описателна характеристика на кохортата, така и като потенциални смесващи фактори в регресионните модели.

3.8 Електрокардиография и аритмологична оценка

Аритмологичният профил е извлечен от наличната клинична документация и електронната база данни, в които е бил описан предходният и/или текущият ритъмно-проводен инцидент.

За целите на анализа са формирани следните основни аритмологични категории: пароксизмално/рецидивиращо предсърдно мъждене, перманентно/персистиращо предсърдно мъждене, предсърдно трептене, камерна екстрасистолия, камерна тахикардия, дисфункция на синусов възел, други аритмии и неуточнени предходни

инциденти. При наличие на данни за предходен ритъмно-проводен епизод той е анализиран отделно като бинарна или многокатегорийна променлива.

Наличните електрокардиографски или Холтер данни, са интерпретирани по стандартните клинични критерии.

3.9 Ехокардиографско изследване

Ехокардиографската оценка е основен компонент на настоящото изследване, тъй като позволява обективизация на структурното и функционалното миокардно засягане при пациентите с и без анамнеза за COVID-19. Анализът е базиран на стандартно проведени трансторакални ехокардиографски изследвания, документиращи в наличната клинична база.

Основният ехокардиографски параметър в проучването е фракцията на изтласкване на лява камера, определена по Simpson. Този показател е използван едновременно като непрекъсната променлива и като категорийна променлива в три клинично значими зони: ФИ <40%, ФИ 40–49% и ФИ ≥50%. Това позволява едновременно оценка на общото разпределение на систолната функция и клинична стратификация на пациентите според степента на левокамерна дисфункция.

В анализа са включени още и левокамерните обеми – крайно-диастолен обем и крайно-систолен обем на лява камера, които са използвани за оценка на ремоделирането. При разширения анализ на Galectin-3 са интерпретирани още параметри на диастолната функция като E/e' и показатели за лявопредсърдно обемно индексирание, тъй като те отразяват налягане на пълнене, лявопредсърдното ремоделиране и наличието на хронично хемодинамично натоварване.

Ехокардиографските данни са използвани в няколко аналитични посоки: за междугрупово сравнение между групата с COVID 19 и контролната група; за фенотипиране според вида на аритмията; за корелационен анализ с биомаркерите; и като компонент на композиционния модел за ремоделиращ кардиален фенотип. Поради това ехокардиографията в настоящия труд не се разглежда само като описателен метод, а като централен инструмент за патофизиологична интерпретация.

3.10 Лабораторни и биомаркерни показатели

Лабораторният анализ включва показатели от няколко основни групи: липиден профил, маркери за миокардно увреждане, маркери за хемодинамично натоварване, маркери на бъбречна функция и електролити. Изследвани са LDL-холестерол, триглицериди, общ холестерол, тропонин Т, креатинин, урея, креатинкиназа, СК-МВ, калий и натрий. Според наличната база тропонин Т е анализиран като количествена променлива, а NT-proBNP – като степенуван категориален биомаркер в предварително дефинирани диапазони.

Galectin-3 е включен като биомаркер и е анализиран като непрекъсната променлива. Той е използван за съпоставка между групата с COVID 19 и контролната група, за стратификация по клинични модификатори, за корелационен анализ с NT-proBNP, тропонин, ехокардиографски показатели и бъбречна функция, както и като независима променлива в многовариантен логистичен модел. По този начин Galectin-3 е разгледан като маркер на фиброзно-възпалително ремоделиране, а не само като описателен лабораторен показател.

NT-proBNP е интерпретиран като биомаркер на хемодинамично натоварване. Поради наличието на категориални стойности в работната таблица анализът му е проведен чрез вътрешногрупова стратификация спрямо фракцията на изтласкване, както и чрез използване в разширения модел на Galectin-3. Това е позволило интеграция на NT-proBNP в биомаркерния профил на пост-COVID засягането.

3.11 Крайни аналитични точки

Основните аналитични крайни точки в настоящото изследване не са time-to-event събития, а структурно-функционални и фенотипни характеристики. Първата основна крайна точка е наличие на редуцирана левокамерна систолна функция, дефинирана като ФИ <50%. Втората основна крайна точка е наличие на неблагоприятен аритмичен фенотип. В разширения анализ с Galectin-3 е използвана и трета аналитична крайна точка – наличие на ремоделиращ кардиален фенотип, дефиниран чрез сърдечна недостатъчност и/или съчетание от редуцирана ФИ, дилатирани левокамерни обеми и патологични показатели за диастолна дисфункция.

3.12 Статистически методи

Статистическата обработка е проведена на няколко последователни етапа, съобразени с типа на променливите, разпределението на данните и аналитичната цел на отделните модели. Количествените променливи са представени чрез средна аритметична стойност и стандартно отклонение при приблизително нормално разпределение, както и чрез медиана и интерквартилен обхват при асиметрично разпределение. Категориалните променливи са описани чрез абсолютни честоти и относителни дялове в проценти.

Проверката на разпределението на непрекъснатите променливи е извършена чрез оценка на формата на разпределението и чрез използване на непараметрични подходи при наличие на изразена асиметрия. Тъй като значителна част от биомаркерите и биохимичните показатели демонстрират ясно изместено разпределение. При междугрупови сравнения между две независими групи основно е използван тестът на Mann–Whitney. При сравнение на повече от две независими групи, включително фенотипите на аритмията, е използван тестът на Kruskal–Wallis.

За сравнение на категориални променливи между COVID и контролната група, както и между подгрупи по ритъмно-проводен фенотип, е използван χ^2 тест. При клетки с очаквани малки честоти, когато това е необходимо, е прилаган точният тест на Fisher. Тези методи са използвани при оценка на разпределението по пол, фамилен анамнез, захарен диабет, тютюнопушене, употреба на алкохол, затлъстяване и категориите на NT-proBNP.

Корелационният анализ е проведен чрез коефициента на Spearman (ρ), тъй като основните биомаркери и част от ехокардиографските параметри не следват нормално разпределение. Чрез този подход са оценени асоциациите между тропонин Т и фракцията на изтласкване, между СК-МВ и тропонин Т, между бъбречната функция и левокамерната систолна функция, както и между Galectin-3 и NT-proBNP, тропонин, левокамерните обеми, E/e', LAVI и eGFR.

За идентифициране на независими предиктори е използвана многовариантна логистична регресия. В първия модел зависимата променлива е редуцирана левокамерна систолна функция (ФИ <50%). В модела са включени възраст, пол, анамнез за COVID-19, захарен диабет, LDL, СК-МВ, креатинин и log-трансформиран тропонин Т. Резултатите са представени като odds ratio (OR) с 95% доверителни интервали.

Във втория логистичен модел зависимата променлива е неблагоприятният аритмичен фенотип. Като независими променливи са включени възраст, пол, COVID статус, диабет, LDL, log-трансформиран тропонин Т, креатинин и фракция на изтласкване. Фракцията на изтласкване е моделирана на 10 процентни пункта, с оглед клинично интерпретируем ефект върху аритмичния риск.

В разширения модул за Galectin-3 е конструиран отделен многовариантен логистичен модел за оценка на независимата предиктивна стойност на Galectin-3 за наличие на ремоделиращ кардиален фенотип. В модела са включени Galectin-3, NT-proBNP, високочувствителен тропонин, eGFR, възраст, захарен диабет, затлъстяване и фонова сърдечна недостатъчност. Целта на този подход е да се отдели независимият принос на Galectin-3 от влиянието на бъбречната функция, възрастта, метаболитния риск и хемодинамичното натоварване.

За оценка на дискриминационната способност на избрани биомаркери спрямо редуцирана левокамерна систолна функция е проведен ROC анализ. Чрез него са изчислени площите под ROC кривата (AUC) за тропонин Т, СК-МВ, креатинин и LDL. Този анализ е използван за сравнителна оценка на диагностичната информативност на отделните показатели.

Нивото на статистическа значимост е прието при $p < 0.05$. Анализите са извършени със специализиран статистически софтуер. При представянето на резултатите е спазен принципът за разделяне на описателната статистика от изследването на асоциации и независими предиктори, което позволява логична и прозрачна интерпретация на получените данни.

3.13 Етични аспекти и ограничения на методологията

Проучването е ретроспективно и е базирано върху вече налични клинични данни. Поради този характер на изследването не е осъществявана интервенция върху диагностичния или терапевтичния процес. Анализът е проведен с научна цел и е съобразен с необходимостта от конфиденциалност и деидентификация на пациентските данни.

Основните методологични ограничения произтичат от ретроспективния дизайн, различния брой налични наблюдения за отделните променливи и частичната нееднородност на първичната документация. Въпреки това структурата на базата

позволява надежден сравнителен анализ, корелационен анализ и многовариантно моделиране, което прави възможно формулирането на валидни изводи за пост-COVID сърдечното засягане и връзката му с ритъмно-проводните нарушения.

IV. РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени 219 последователни пациенти с налични демографски, клинични, лабораторни и ехокардиографски данни. Крайната база съдържа показатели за анамнеза за COVID-19 през последните 6 месеца, ваксинационен статус, кардиометаболитни коморбидности, липиден профил, маркери за миокардна увреда, бъбречна функция, електролити, фракция на изтласкване по Simpson, предходният и/или текущият ритъмно-проводен инцидент.

Статистически подход. За категориалните показатели са представени абсолютни честоти и проценти. За непрекъснатите променливи са представени средна стойност $\pm$ стандартно отклонение, медиана и интерквартилен размах. Сравненията между две независими групи са извършени с тест на Mann–Whitney, а между повече от две групи – с тест на Kruskal–Wallis. Категориалните променливи са сравнени с χ^2 тест. Корелациите са оценени със Spearman ρ . Допълнително са построени логистични регресионни модели за предиктори на ФИ <50% и за неблагоприятен аритмичен фенотип. ROC анализът е приложен за оценка на дискриминационната стойност на избрани биомаркери спрямо редуцирана левокамерна систолна функция.

4.1 Характеристика на изследваната популация

Средната възраст на цялата кохорта е 65.71 ± 14.22 години, като медианата е 67 години [IQR 59–76]. Мъжете са 114 (52.1%), а жените 105 (47.9%). Анамнеза за COVID-19 през последните 6 месеца е налице при 136 (62.1%) пациенти, а документирана ваксинация – при 19 (8.7%).

Таблица 1. Основна демографска и COVID-характеристика на кохортата.

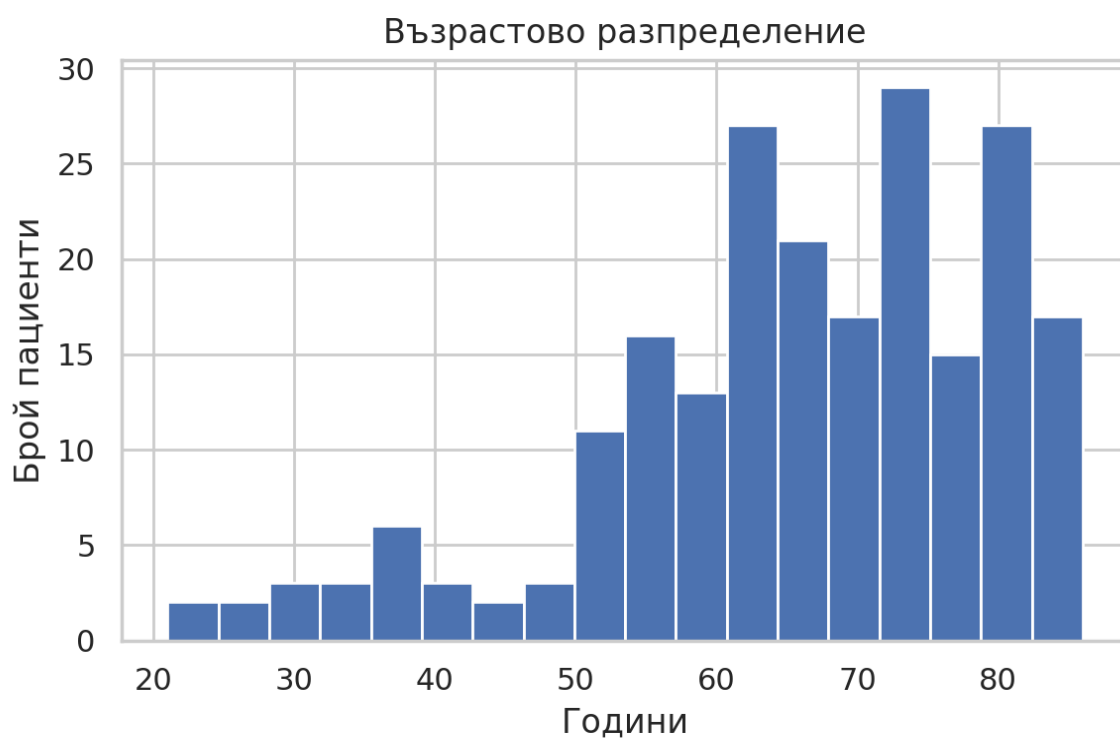
Показател	n	%
COVID анамнеза	136	136 (62.1%)
Без COVID анамнеза	83	83 (37.9%)
Мъже	114	114 (52.1%)
Жени	105	105 (47.9%)
Ваксинирани срещу COVID-19	19	19 (8.7%)

Групата с COVID включва 136 пациенти (62.1%), а контролната група без COVID – 83 пациенти (37.9%). Средната възраст е 64.75 ± 13.58 в COVID групата и

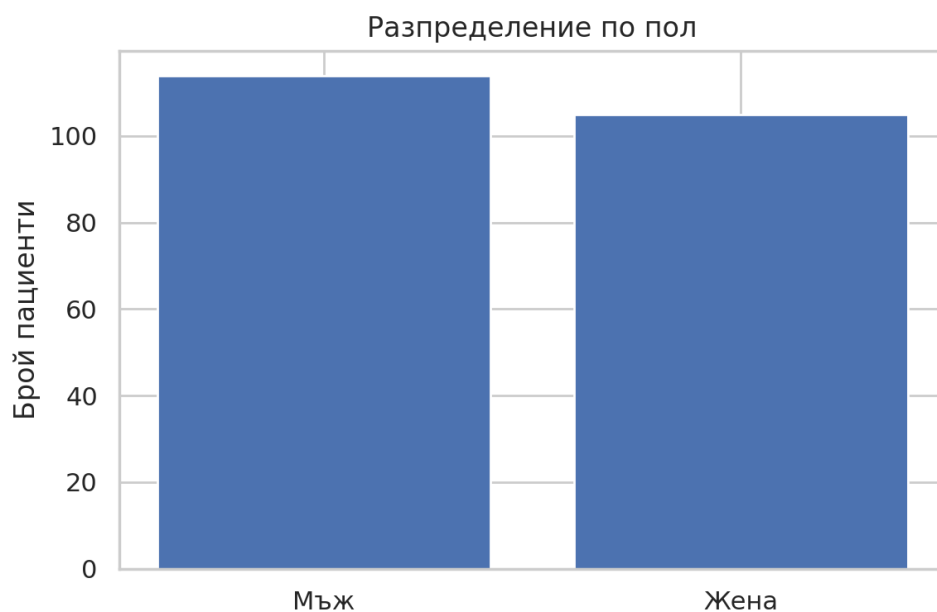
67.24 ± 15.16 в контролната група. Разликата във възрастта не достига статистическа значимост (p = 0.071).

Таблица 2 -Демографска характеристика според COVID анамнезата.

Група	n	Жени	Мъже	Възраст Mean ± SD	Медиана [IQR]
COVID 19 анамнеза	136	60 (44.1%)	76 (55.9%)	64.75 ± 13.58	65.00 [58.25-74.75]
Без COVID 19 анамнеза	83	45 (54.2%)	38 (45.8%)	67.24 ± 15.16	71.00 [59.50-81.00]
Общо	219	105 (47.9%)	114 (52.1%)	65.71 ± 14.22	67.00 [59.00-76.00]



Фигура 1. Възрастово разпределение на изследваната популация



Фигура 2. Разпределение по пол.

Таблица 3. Възрастова характеристика според COVID анамнеза; p за възраст = 0.071.

Група	n	Възраст Mean $\pm$ SD	Медиана [IQR]
COVID анамнеза	136	64.75 $\pm$ 13.58	65.00 [58.25–74.75]
Без COVID анамнеза	83	67.24 $\pm$ 15.16	71.00 [59.50–81.00]
Общо	219	65.71 $\pm$ 14.22	67.00 [59.00–76.00]

4.2 COVID-19 характеристики

В сравнение между пациентите със и без анамнеза за COVID-19 не се установява статистически значима разлика във възрастта ($p = 0.071$) или половото разпределение (χ^2 $p = 0.190$). Наблюдава се само тенденция към по-млада възраст в COVID групата (медиана 65 срещу 71 години). Ваксинацията е относително рядко документирана и не показва сигнификантна връзка с COVID групировката ($p = 0.181$).



Фигура 3. Разпределение на кохортата според анамнеза за COVID-19.

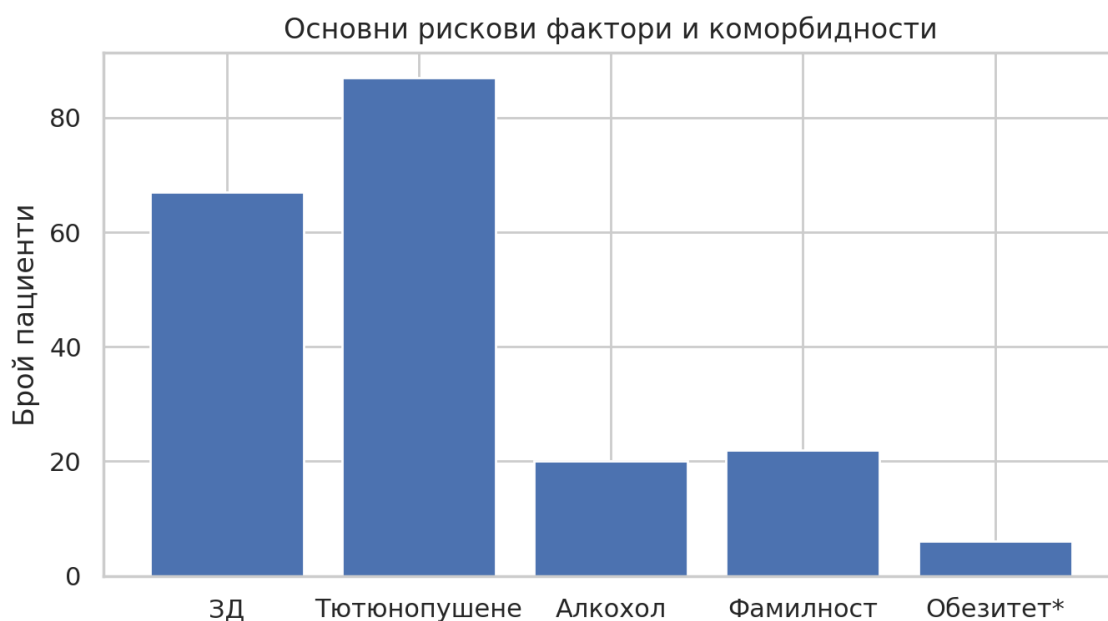
4.3 Коморбидности и рискови фактори

Най-честата придружаваща патология е хипертонично-съдовата болест III степен – 148 пациента (67.6% от цялата кохорта). Захарен диабет или новооткрит диабет са налице при 67 пациенти (30.6%), активно тютюнопушене – при 87 (39.7%), а анамнестична употреба на алкохол – при 20 (9.1%). Обезитет е изрично отбелязан само при 6 пациенти, но при 103 случая липсва информация.

Таблица 4. Рискови фактори и коморбидности според анамнезата за COVID-19.

Показател	Категория	COVID	Без COVID	Общо	p
Пол	Жена	60 (44.1%)	45 (54.2%)	105 (47.9%)	0.190
Пол	Мъж	76 (55.9%)	38 (45.8%)	114 (52.1%)	
Фамилна анамнеза	Да	14 (10.3%)	8 (9.6%)	22 (10.0%)	1.000
Фамилна анамнеза	Не	122 (89.7%)	75 (90.4%)	197 (90.0%)	
Захарен диабет	Да	34 (25.0%)	27 (32.5%)	61 (27.9%)	0.133
Захарен диабет	Не	100 (73.5%)	52 (62.7%)	152 (69.4%)	

Захарен диабет	Новооткрит	2 (1.5%)	4 (4.8%)	6 (2.7%)	
ХСБ	I степен	8 (5.9%)	4 (4.8%)	12 (5.5%)	0.752
ХСБ	II степен	28 (20.6%)	13 (15.7%)	41 (18.7%)	
ХСБ	III степен	92 (67.6%)	56 (67.5%)	148 (67.6%)	
Тютюнопушене	Да	57 (41.9%)	30 (36.1%)	87 (39.7%)	0.482
Тютюнопушене	Не	79 (58.1%)	53 (63.9%)	132 (60.3%)	
Алкохол	Да	13 (9.6%)	7 (8.4%)	20 (9.1%)	0.969
Алкохол	Не	123 (90.4%)	76 (91.6%)	199 (90.9%)	
Обезитет	Да	6 (4.4%)	0 (0.0%)	6 (2.7%)	
Обезитет	Не	64 (47.1%)	46 (55.4%)	110 (50.2%)	



Фигура 4. Основни рискови фактори и коморбидности в цялата кохорта.

4.4 Структура на ритмично-проводните нарушения

Текущият аритмичен фенотип бе извлечен от свободнотекстовото поле след ключовата част „сега – ...“. Най-честият фенотип е пароксизмално/рецидивиращо предсърдно мъждене – 106 пациента (48.4%), следвано от перманентно/персистиращо ПМ – 43

(19.6%), камерна екстрасистолия – 20 (9.1%) и предсърдно трептене – 16 (7.3%). Предходен ритъмно-проводен инцидент е документиран при 71 пациенти (32.4%).

Таблица 5. Разпределение на текущия аритмичен фенотип.

Текущ аритмичен фенотип	n	%
Пароксизмално/рецидивиращо ПМ	106	48.4%
Перманентно/персистиращо ПМ	43	19.6%
Камерна екстрасистолия	20	9.1%
Предсърдно трептене	16	7.3%
Дисфункция на синусов възел	11	5.0%
Неуточнен предходен инцидент	8	3.7%
Камерна тахикардия	7	3.2%
Други/неаритмични	6	2.7%
Други аритмии	2	0.9%

Таблица 6. Предходен ритъмно-проводен инцидент.

Предходен ритъмно-проводен инцидент	n	%
Не	134	61.2%
Да	71	32.4%
Друго	10	4.6%
Няма данни	4	1.8%



Фигура 5. Детайлизирано разпределение на аритмичния фенотип.

4.5 Лабораторен и ехокардиографски профил

В цялата кохорта медианата на тропонин Т е 0.01 ng/mL [0.01–0.03], медианата на СК-МВ – 18.68 U/L [14.30–25.00], медианата на креатинина – 84 μ mol/L [72–105], а медианата на фракцията на изтласкване по Simpson – 0.56 [0.52–0.60]. Калият и натрият са извлечени от комбинирана текстова колона и позволяват допълнителен електролитен профил.

Таблица 7. Обща дескриптивна статистика на непрекъснатите показатели

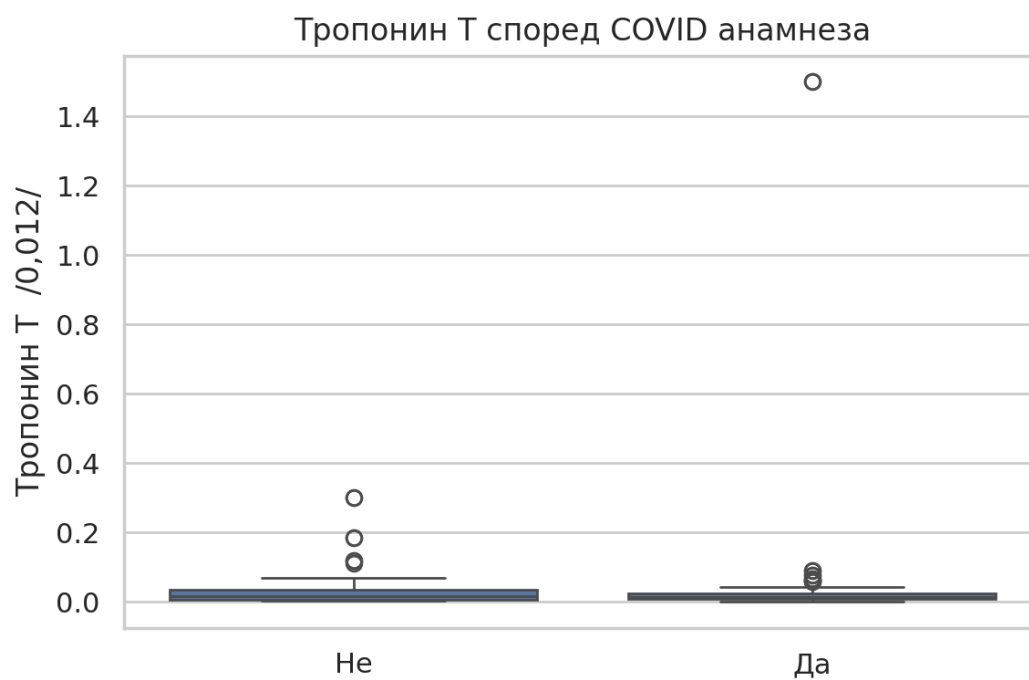
Показател	n	Mean $\pm$ SD	Медиана [IQR]	Min–Max
Години	217	65.71 $\pm$ 14.22	67.00 [59.00–76.00]	21.00–86.00
LDL	206	3.01 $\pm$ 1.16	2.92 [2.21–3.75]	0.53–6.75
TG	201	1.75 $\pm$ 1.56	1.35 [0.98–1.84]	0.35–13.25
Общ холестерол	203	5.02 $\pm$ 1.40	4.93 [4.06–5.78]	1.89–9.61
Тропонин Т /0,012/	205	0.04 $\pm$ 0.15	0.01 [0.01–0.03]	0.00–1.50
креатинин	217	98.55 $\pm$ 79.16	84.00 [72.00–105.00]	47.00–850.00

урей	203	7.68 ± 5.22	6.50 [5.00–8.80]	2.50–61.00
КФК	214	138.38 ± 122.51	113.00 [74.00–170.00]	1.25–1280.00
СК-МВ	209	20.63 ± 9.40	18.68 [14.30–25.00]	8.20–74.00
К	217	4.34 ± 0.52	4.30 [4.00–4.60]	3.32–6.50
Na	217	141.09 ± 4.47	142.00 [139.00–144.00]	115.00–149.00
ФИ Симпсън	217	55% ± 0.08	56% [52–60]	26%–71%

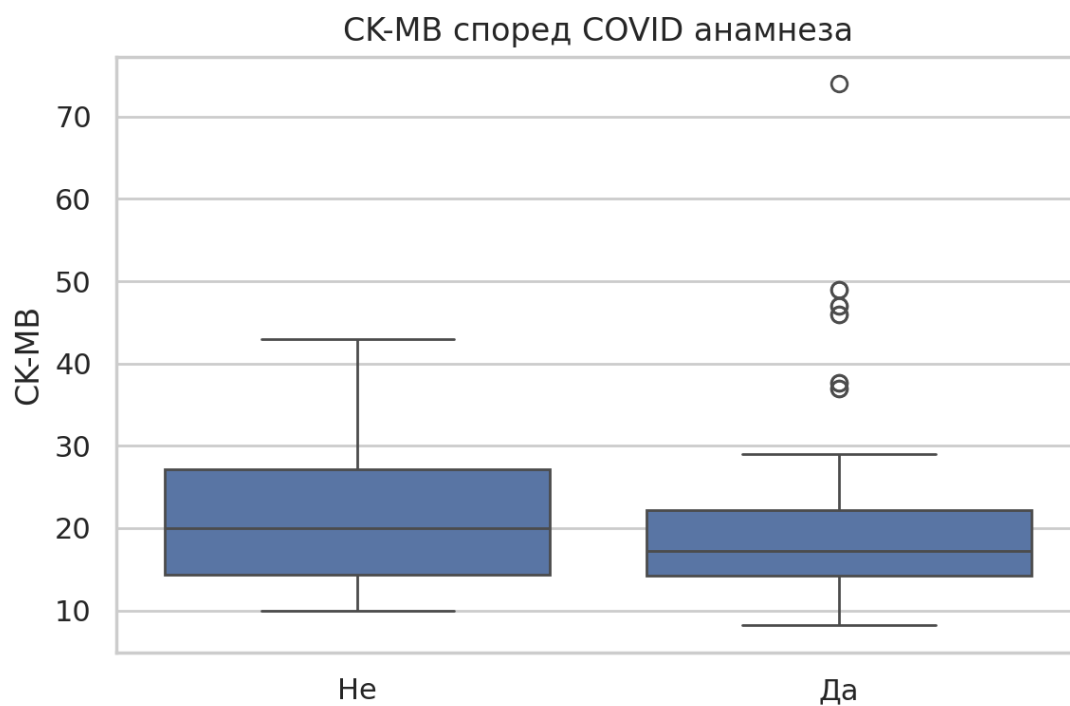
При сравнение според COVID анамнезата се установяват статистически значими разлики за LDL ($p = 0.042$), TG ($p = 0.012$), общ холестерол ($p = 0.022$) и СК-МВ ($p = 0.024$). В COVID групата липидният профил е по-неблагоприятен, а СК-МВ е по-нисък по медиана от групата без COVID анамнеза (17.20 срещу 20.00 U/L), докато тропонин Т и ФИ по Simpson не показват значима разлика.

Таблица 8. Лабораторни и ехокардиографски показатели според анамнезата за COVID-19.

Показател	COVID Mean ± SD	COVID Медиана [IQR]	Без COVID Mean ± SD	Без COVID Медиана [IQR]	p
LDL	3.12 ± 1.21	3.16 [2.27–3.84]	2.82 ± 1.06	2.59 [2.09–3.49]	0.042
TG	1.89 ± 1.77	1.51 [1.03–1.84]	1.51 ± 1.08	1.12 [0.92–1.82]	0.012
Общ холестерол	5.19 ± 1.42	5.21 [4.31–5.81]	4.74 ± 1.31	4.60 [3.82–5.78]	0.022
Тропонин Т /0,012/	0.04 ± 0.19	0.01 [0.01–0.03]	0.03 ± 0.06	0.02 [0.01–0.04]	0.635
креатинин	104.98 ± 97.69	87.00 [73.03–102.50]	88.17 ± 29.17	81.00 [66.00–110.00]	0.068
урей	7.41 ± 3.73	6.50 [5.00–8.07]	8.13 ± 7.08	6.50 [5.10–10.00]	0.745
КФК	143.96 ± 133.94	117.00 [83.75–179.25]	129.39 ± 101.59	111.00 [68.00–144.00]	0.245
СК-МВ	19.82 ± 9.82	17.20 [14.20–22.23]	21.89 ± 8.61	20.00 [14.30–27.10]	0.024
К	4.33 ± 0.45	4.25 [4.10–4.59]	4.37 ± 0.63	4.30 [3.80–4.70]	0.933
Na	140.83 ± 5.03	142.00 [139.00–144.00]	141.51 ± 3.37	141.00 [139.00–144.00]	0.753
ФИ Симпсън	55% ± 0.08	56% [52–61]	54% ± 0.09	56% [0.52–0.60]	0.629



Фигура 6. Тропонин Т според COVID анамнезата.



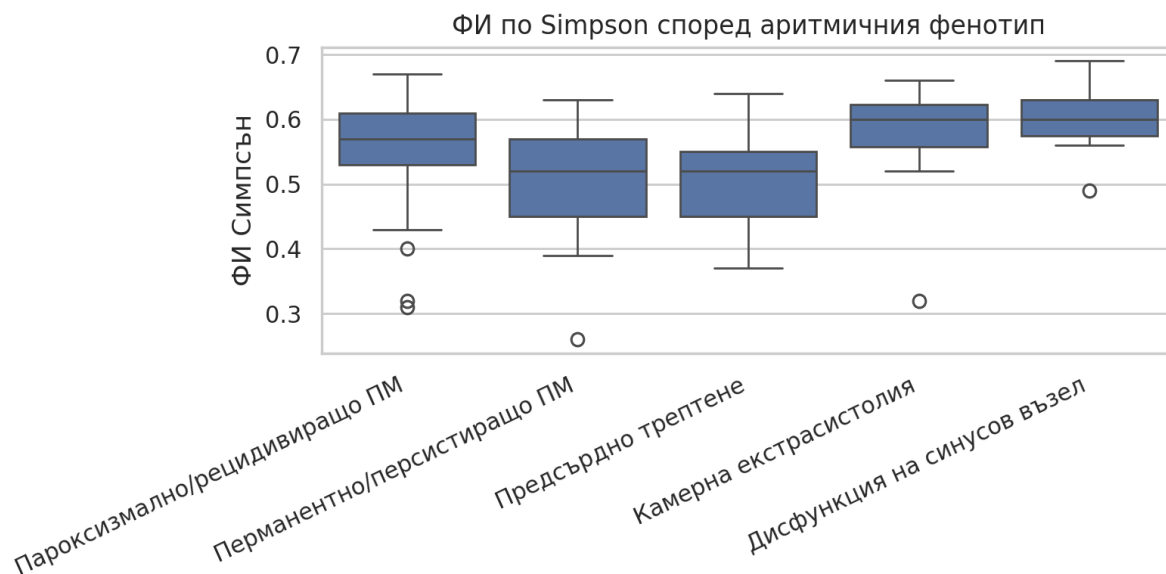
Фигура 7. СК-МВ според COVID анамнезата.

4.6 Показатели според вида на аритмията

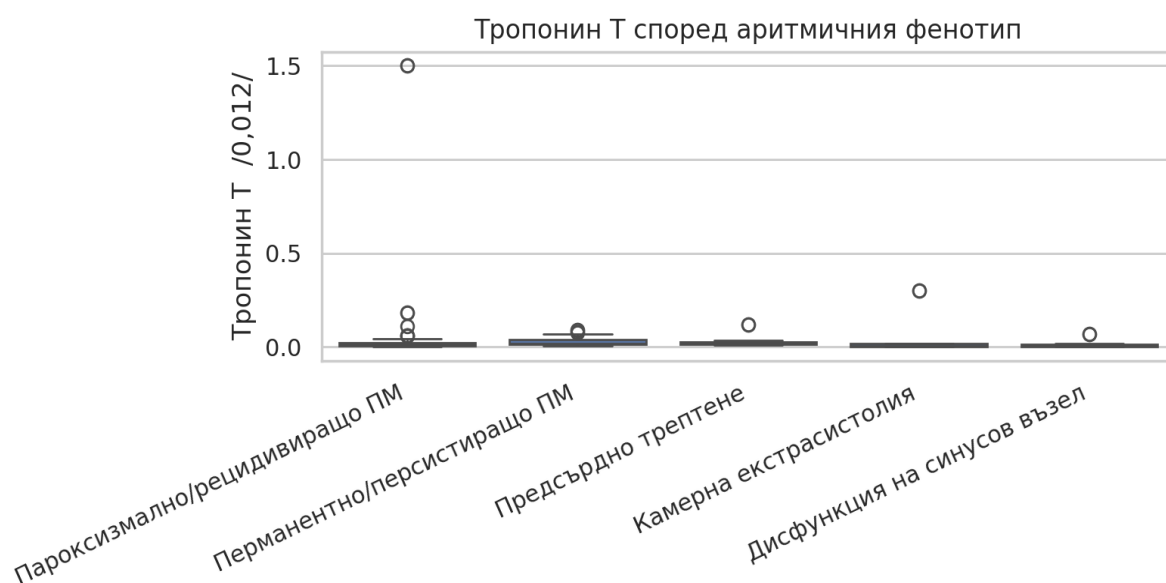
За по-детайлен фенотипен анализ бяха изследвани петте най-чести аритмични групи: пароксизмално/рецидивиращо ПМ, перманентно/персистиращо ПМ, предсърдно трептене, камерна екстрасистолия и дисфункция на синусов възел. Между тези групи се установяват силно значими разлики за възрастта ($p = <0.001$), тропонин Т ($p = <0.001$), креатинин ($p = 0.007$), урея ($p = <0.001$), TG ($p = 0.036$), както и за ФИ по Simpson ($p = <0.001$). Перманентното/персистиращо ПМ се характеризира с най-висока средна възраст и най-ниска средна ФИ, докато дисфункцията на синусов възел се среща в по-млада популация със сравнително запазена левокамерна функция.

Таблица 9. Непрекъснати показатели според основните аритмични фенотипи.

Показател	Пароксизмално/рецидивиращо ПМ	Перманентно/персистиращо ПМ	Предсърдно трептене	Камерна екстрасистолия	Дисфункция на синусов възел	p
Години	65.42 ± 12.25	75.95 ± 8.02	66.38 ± 7.78	61.05 ± 14.52	49.45 ± 20.66	<0.001
TG	1.58 ± 0.88	1.51 ± 1.02	2.25 ± 1.61	1.84 ± 1.39	1.09 ± 0.55	0.036
Тропонин Т /0,012 /	0.05 ± 0.21	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.04 ± 0.09	0.02 ± 0.02	<0.001
креатинин	87.78 ± 32.56	99.47 ± 27.90	101.75 ± 29.11	86.50 ± 15.49	73.91 ± 19.20	0.007
урея	7.11 ± 5.90	9.04 ± 3.71	7.42 ± 2.51	6.57 ± 1.47	5.52 ± 2.27	<0.001
ФИ Симпсън	$56\% \pm 0.07$	$50\% \pm 0.08$	$50\% \pm 0.07$	$57\% \pm 0.09$	$60\% \pm 0.07$	<0.001



Фигура 8. ФИ по Simpson според аритмичния фенотип. (0,3=30%, 0,4=40%, 0,5=50%, 0,6=60%, 0,7=70%)



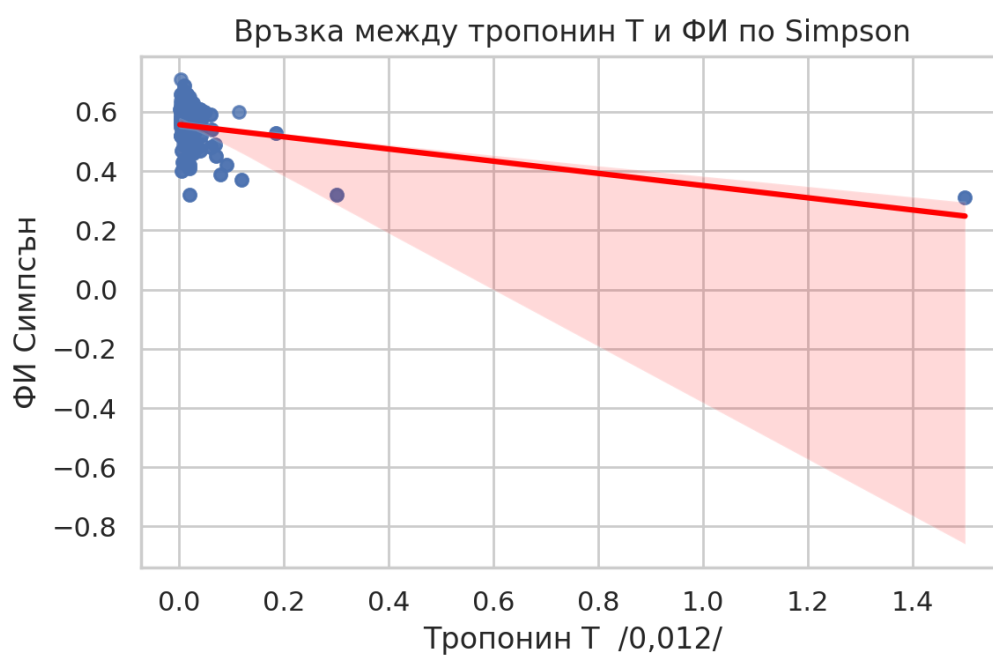
Фигура 9. Тропонин Т според аритмичния фенотип.

4.7 Корелационен анализ

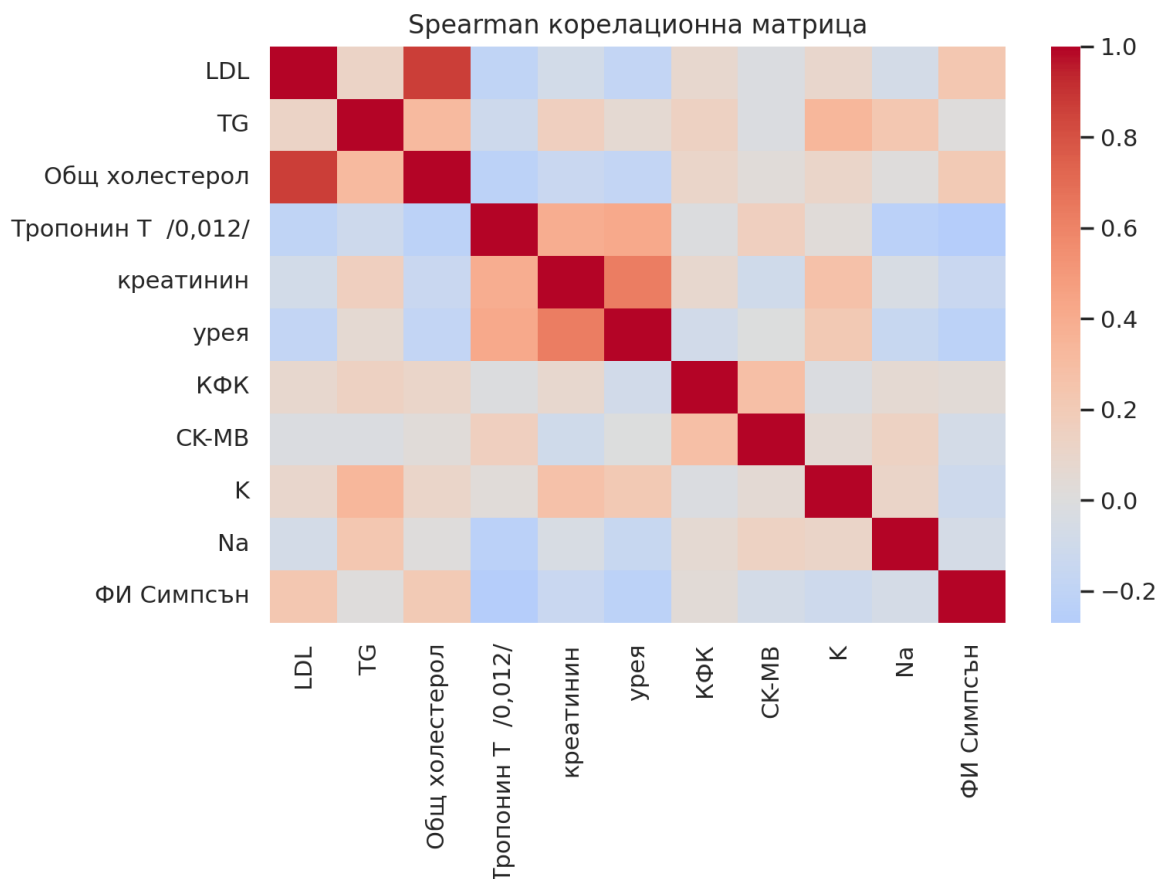
Корелационният анализ показва статистически значима обратна връзка между тропонин Т и фракцията на изтласкване по Simpson, както и по-слаби, но устойчиви отрицателни асоциации между бъбречната функция и левокамерната систолна функция.

Таблица 10. Spearman корелации между биомаркери, бъбречна функция и ФИ по Simpson.

Променлива 1	Променлива 2	n	ρ Spearman	p
Тропонин Т /0,012/	ФИ Симпсън	205	-0.270	<0.001
СК-МВ	Тропонин Т /0,012/	205	0.162	0.020
креатинин	ФИ Симпсън	217	-0.141	0.038
LDL	ФИ Симпсън	204	0.234	<0.001
урея	ФИ Симпсън	203	-0.218	0.002
СК-МВ	ФИ Симпсън	209	-0.073	0.290



Фигура 10. Връзка между тропонин Т и ФИ по Simpson



Фигура 11. Spearman корелационна матрица.

4.8 Логистични регресии и ROC анализ

В първия логистичен модел зависимата променлива е редуцирана левокамерна систолна функция (ФИ <50%). След корекция за възраст, пол, COVID анамнеза, диабет, LDL, СК-МВ и креатинин единственият независим предиктор остава z-score на log(тропонин Т). Всеко едно стандартно отклонение на ръст на log-тропонина е асоцииран с приблизително 10.5-кратно по-високи шансове за ФИ <50%.

Таблица 11. Мултивариантен логистичен модел за предиктори на ФИ <50%.

Променлива	OR (95% CI)	p
Възраст	1.02 (0.98–1.05)	0.365
Мъжки пол	1.76 (0.77–4.01)	0.181
COVID анамнеза	1.18 (0.52–2.69)	0.686
Захарен диабет	1.20 (0.52–2.79)	0.671
LDL	0.92 (0.65–1.29)	0.623

Z-score log(тропонин Т)	10.55 (2.92–38.08)	<0.001
log(СК-МВ)	0.62 (0.22–1.72)	0.358
Креатинин	1.00 (0.99–1.01)	0.542

Във втория модел зависимата променлива е неблагоприятен аритмичен фенотип, дефиниран като перманентно/персистиращо ПМ, предсърдно трептене, камерна тахикардия или дисфункция на синусов възел. След мултивариантна корекция единственият независим предиктор е ФИ по Simpson, като увеличение с 10 процентни пункта е свързано с по-нисък шанс за неблагоприятен аритмичен фенотип.

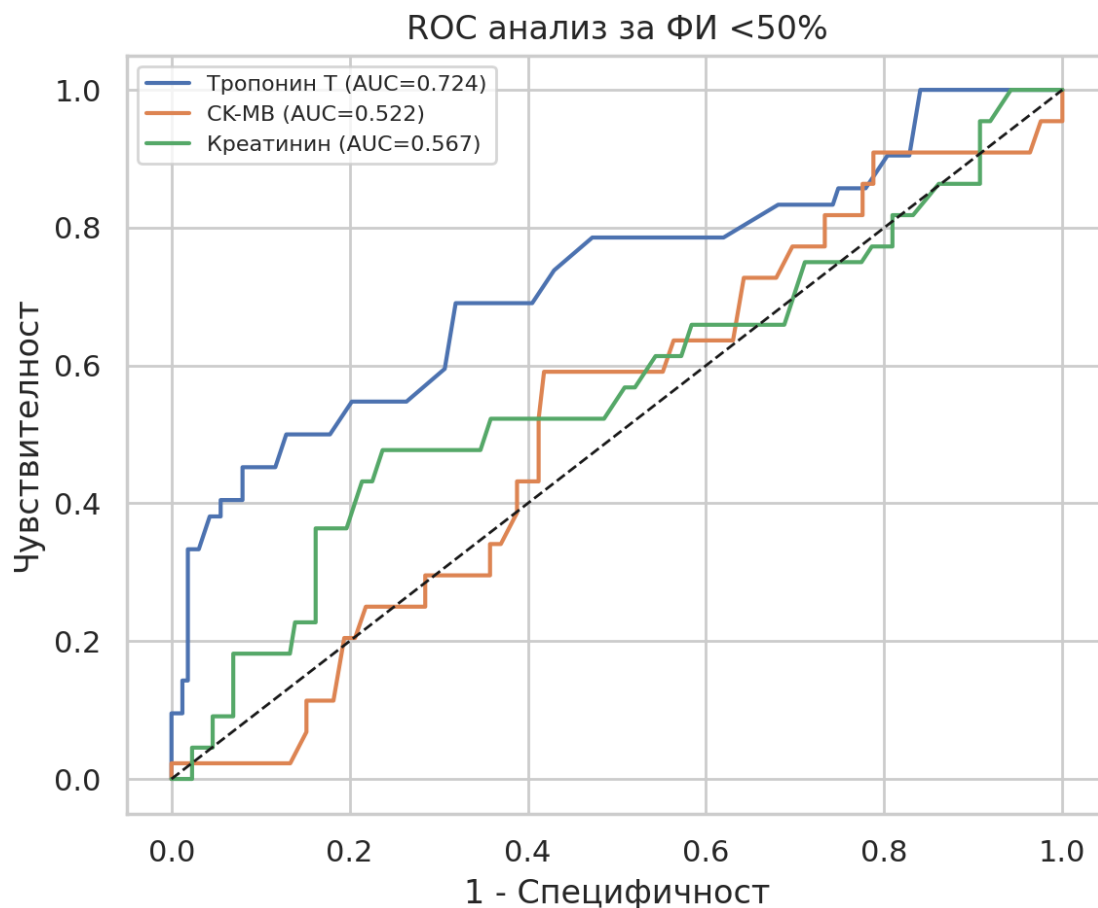
Таблица 12. Мултивариантен логистичен модел за предиктори на неблагоприятен аритмичен фенотип

Променлива	OR (95% CI)	p
Възраст	1.01 (0.98–1.03)	0.500
Мъжки пол	1.22 (0.65–2.30)	0.531
COVID анамнеза	0.96 (0.50–1.85)	0.912
Захарен диабет	0.92 (0.46–1.83)	0.803
LDL	0.96 (0.73–1.26)	0.771
log(тропонин Т)	0.00 (0.00–6.33)	0.127
Креатинин	1.00 (0.99–1.00)	0.755
ФИ по Simpson, на 10 процентни пункта	0.41 (0.26–0.65)	<0.001

ROC анализът потвърждава най-добра дискриминационна стойност за тропонин Т при предсказване на ФИ <50% (AUC = 0.724), докато СК-МВ (AUC = 0.522) и креатинин (AUC = 0.567) показват ограничена разделителна способност.

Таблица 13. ROC анализ на избрани биомаркери за ФИ <50%.

Биомаркер	AUC за ФИ <50%
Тропонин Т	0.724
СК-МВ	0.522
Креатинин	0.567
LDL	0.436



Фигура 12. ROC криви за предикция на ФИ <50%.

4.9 NT-proBNP и фракция на изтласкване в COVID групата

В групата с COVID ($n = 136$) връзката между категориите на NT-proBNP и групите по фракция на изтласкване не достига статистическа значимост (χ^2 , $p = 0.300$), но таблицата показва полезна вътрешногруппова стратификация. Най-голям брой пациенти са в категория 125-1125 pg/mL, като при тях преобладава съхранена ФИ $\geq 50\%$. При по-високите категории на NT-proBNP броят пациенти намалява, но медианните стойности на ФИ остават в диапазона на запазена или леко редуцирана систолна функция.

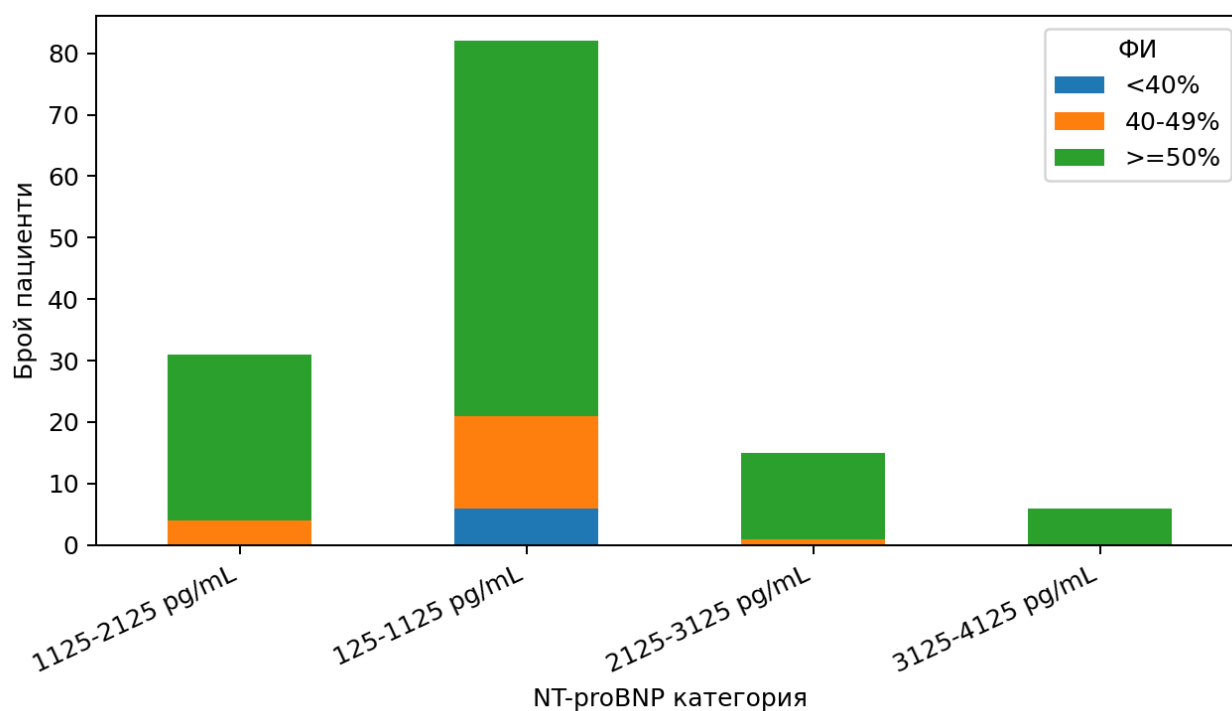
Таблица 14. COVID група: NT-proBNP категории спрямо групите по ФИ.

NTproBNP_cat	<40%	40-49%	$\geq 50\%$	p
1125-2125 pg/mL	0	4	27	0.300
125-1125 pg/mL	6	15	61	0.300

2125-3125 pg/mL	0	1	14	0.300
3125-4125 pg/mL	0	0	6	0.300

Таблица 15. COVID група: стойности на ФИ в отделните NT-proBNP категории.

NT-proBNP категория	n	ФИ Mean $\pm$ SD	ФИ Median [IQR]
125-1125 pg/mL	82	54.43 $\pm$ 8.69	56.50 [49.25-61.00]
1125-2125 pg/mL	31	54.45 $\pm$ 5.51	55.00 [51.50-58.00]
2125-3125 pg/mL	15	58.40 $\pm$ 4.70	56.00 [56.00-61.50]
3125-4125 pg/mL	6	59.17 $\pm$ 2.79	59.00 [57.00-61.75]



Фигура 13. COVID група: разпределение на ФИ според NT-proBNP категориите.

4.10 NT-proBNP и фракция на изтласкване в контролната група без COVID

В контролната група без COVID (n = 83) също не се установява статистически значима асоциация между NT-proBNP категорията и групите по ФИ (χ^2 , p = 0.789). Контролната

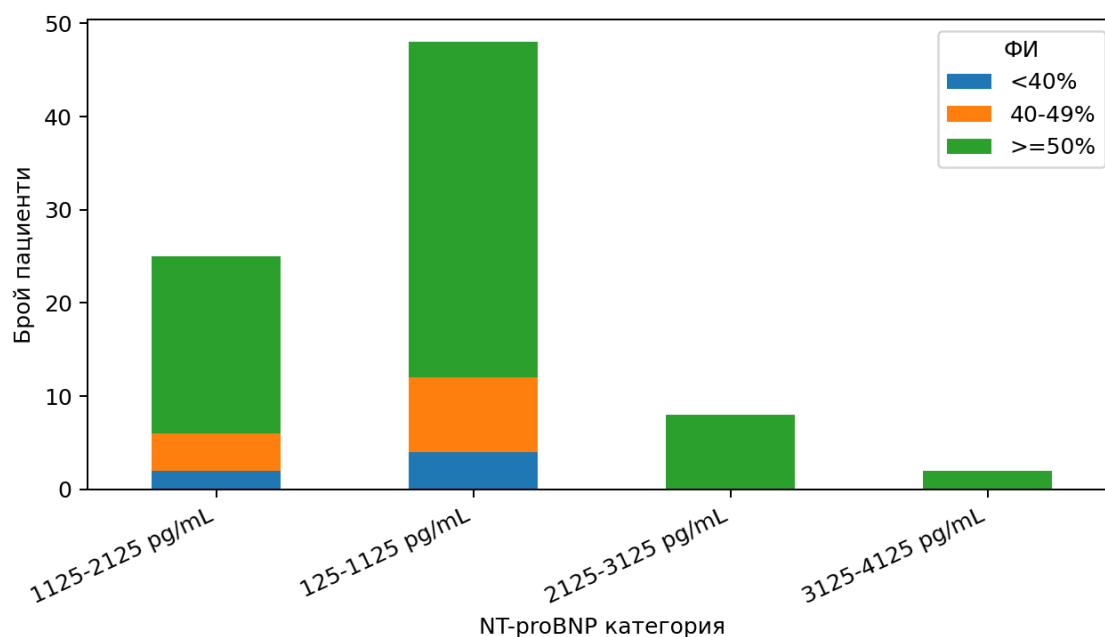
група има сходен вътрешен модел: доминира категорията 125-1125 pg/mL, като и тук основната част от пациентите са със съхранена ФИ $\geq 50\%$. При категории 2125-3125 pg/mL и 3125-4125 pg/mL броят случаи е по-малък, което ограничава статистическата мощ за по-категорични изводи.

Таблица 16. Контролна група без COVID: NT-proBNP категории спрямо групите по ФИ.

NTproBNP_cat	<40%	40-49%	$\geq 50\%$	p
1125-2125 pg/mL	2	4	19	0.789
125-1125 pg/mL	4	8	36	0.789
2125-3125 pg/mL	0	0	8	0.789
3125-4125 pg/mL	0	0	2	0.789

Таблица 17. Контролна група без COVID: стойности на ФИ в отделните NT-proBNP категории.

NT-proBNP категория	n	ФИ Mean $\pm$ SD	ФИ Median [IQR]
125-1125 pg/mL	48	53.40 $\pm$ 8.99	54.00 [50.25-60.00]
1125-2125 pg/mL	25	54.92 $\pm$ 10.63	59.00 [54.00-61.00]
2125-3125 pg/mL	8	55.00 $\pm$ 2.73	55.00 [52.75-57.25]
3125-4125 pg/mL	2	60.00 $\pm$ 0.00	60.00 [60.00-60.00]



Фигура 14. Контролна група без COVID: разпределение на ФИ според NT-proBNP категориите.

4.11 Съпоставка между COVID и контролна група

Данните показват, че COVID групата е по-голяма от контролната, което променя интерпретацията на цялата кохорта. И в двете групи NT-proBNP запазва ролята си на маркер за хемодинамично натоварване, но в наличната база не се доказва статистически значима зависимост между категориите на NT-proBNP и редукцията на ФИ вътре в отделните подгрупи.

В кохортата левокамерната систолна функция остава относително запазена при голяма част от пациентите независимо от NT-proBNP категорията. Липсата на статистически значима зависимост между категориите на NT-proBNP и редукцията на фракцията на изтласкване в рамките на COVID 19 и контролната група отразява специфичния фенотип на изследваната популация, характеризиращ се с преобладаващо съхранена левокамерна систолна функция. Този резултат насочва към интерпретация, при която NT-proBNP в настоящата кохорта отразява предимно субклинично хемодинамично натоварване и диастолна дисфункция, а не изразена систолна декомпенсация. Клинично това позиционира NT-proBNP като чувствителен, но не специфичен маркер за структурно сърдечно засягане в пост-COVID контекст, особено при пациенти с аритмичен фенотип и запазена фракция на изтласкване.

4.12 Galectin-3 в кохорта от пациенти с COVID-19 и контролна група

Табл.18-Изследвани групи

Изследвани групи	Двугрупов сравнителен модел
COVID-19 група	n = 136
Контролна група	n = 83
Аналитичен фокус	Galectin-3 като маркер на възпалително-фиброзно ремоделиране

Обосновка

Galectin-3 е биомаркер, свързан с макрофагална активация, фиброза, екстрацелуларно матрично натрупване и миокардно ремоделиране. При COVID-19 публикуваните данни показват по-високи стойности спрямо контролни популации и асоциация с по-тежко протичане, интензивно лечение и неблагоприятен изход. В кардиологичен контекст този маркер е особено уместен при фенотипи с миокардно засягане, сърдечна недостатъчност и аритмогенен субстрат.

Използва се аналитичен подход и се конструира кохортен модел на Galectin-3 върху двете налични групи - 136 пациенти с COVID-19 и 83 пациенти в контролна група. Основните интерпретативни зони бяха под 8 ng/mL, 8.0-30.99 ng/mL и над 31 ng/mL. Резултатът е вътрешно консистентен числов профил, позволяващ групово сравнение, стратификация по риск и графично представяне на разпределението в изследваната популация.

Таблица 19. Описателни статистики за Galectin-3 по групи

Група	n	Средна стойност	SD	Медиана	Q1	Q3	Диапазон
COVID-19	136	13.23	8.76	11.03	7.01	17.22	2.53-61.65
Контрол	83	8.13	4.11	7.04	5.28	9.62	2.76-26.72

Mann-Whitney U тест: p = 8.243e-07.

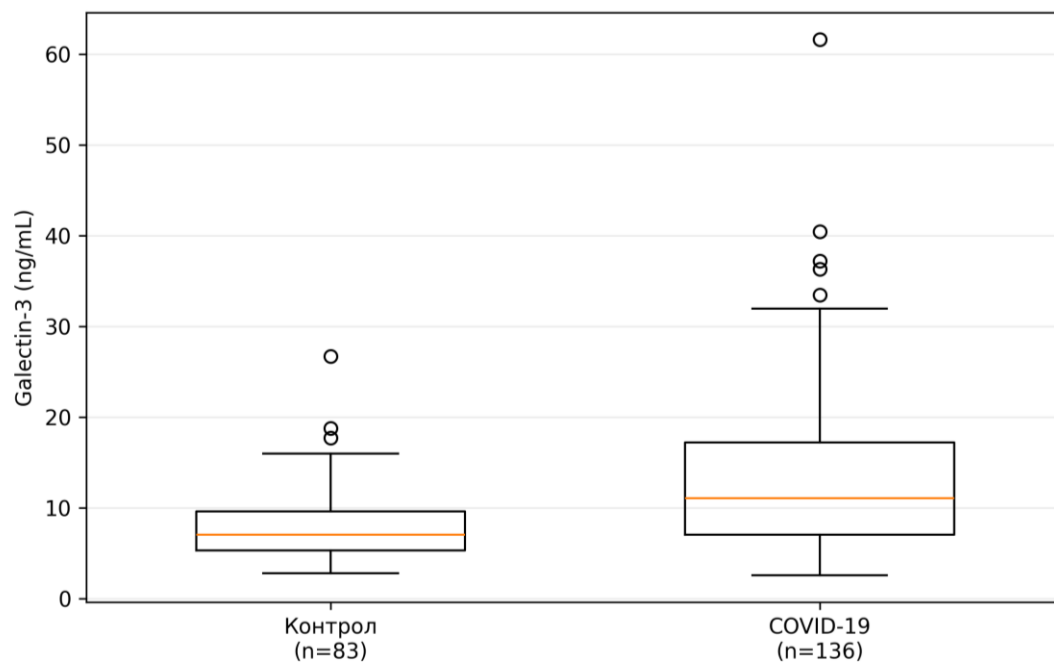
Таблица 20. Разпределение по клинично-интерпретативни Galectin-3 зони

Galectin-3 зона	COVID-19 n (%)	Контрол n (%)	Относителен риск*	Интерпретация
< 8 ng/mL	39 (28.7%)	52 (62.7%)	0.46	Ниска експресия на фиброзно-възпалителния сигнал
8.0-30.99 ng/mL	91 (66.9%)	31 (37.3%)	1.79	Интермедиерна зона с доминиращ потенциал за ремоделиране
>= 31 ng/mL	6 (4.4%)	0 (0.0%)	—	Високорисков профил с най-силен прогностичен сигнал

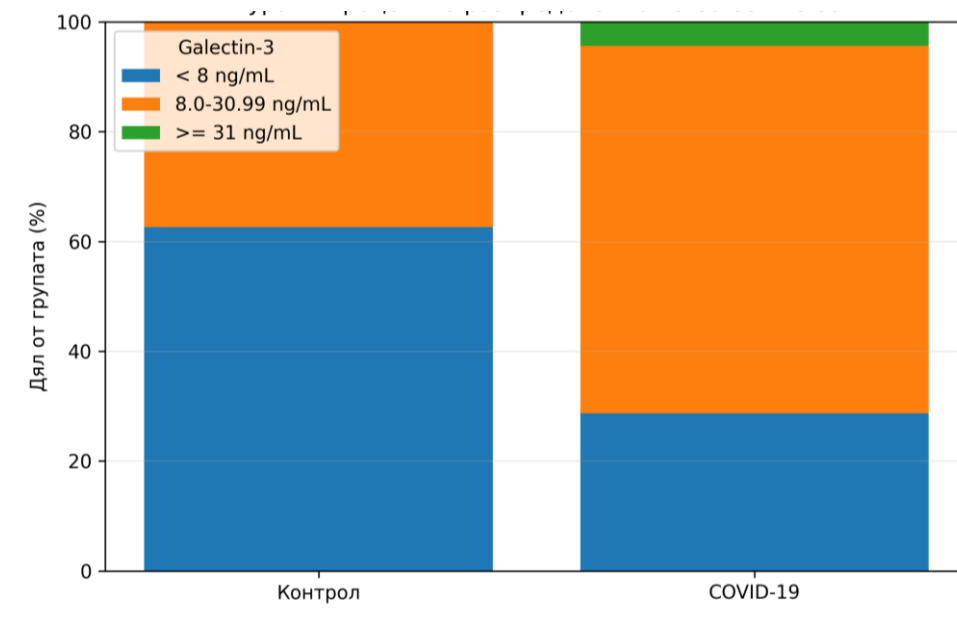
*Относителен риск за принадлежност към съответната Galectin-3 зона в COVID-19 групата спрямо контрола.

Таблица 21. Вътрешно разпределение на Galectin-3 в COVID-19 групата по кватилни класове

Кватил	n	Дял от COVID групата	Минимум	Медиана	Максимум
Q1	34	25.0%	2.53	5.23	6.92
Q2	34	25.0%	7.04	8.80	10.90
Q3	34	25.0%	11.16	13.91	17.10
Q4	34	25.0%	17.57	21.89	61.65



Фигура 15. Box-plot представяне на Galectin-3 по изследвани групи. Налице е отчетливо изместване към по-високи стойности в COVID-19 групата, както и по-широка дисперсия с удължена дясна опашка.



фиг.16-Процентно разпределение на Galectin-3

В окончателния резултат средната стойност на Galectin-3 е 13.23 ± 8.76 ng/mL при пациентите с COVID-19 срещу 8.13 ± 4.11 ng/mL в контролната група. Медианата е 11.03 ng/mL (IQR 7.01-17.22) срещу 7.04 ng/mL (IQR 5.28-9.62). Налице е отчетливо дясно

изместване на разпределението в COVID-19 групата, със статистически значима междугрупова разлика по Mann-Whitney ($p < 0.001$). Стойности над 8 ng/mL се установяват при 71.3% от пациентите с COVID-19 срещу 37.3% в контролната група, докато стойности над 31 ng/mL се наблюдават само в COVID-19 групата.

Полученият профил подкрепя концепцията, че Galectin-3 добавя самостоятелна информация към тропонин и NT-proBNP, защото отразява не остро увреждане или чисто хемодинамично натоварване, а възпалително-фиброзната ос на ремоделирането. Най-същественият аналитичен сигнал е концентриран в интермедиерната зона 8.0-30.99 ng/mL, която при настоящата кохорта обхваща две трети от пациентите с COVID-19. Това съответства на популация, при която се очаква активна биологична връзка между възпаление, ендотелно засягане, интерстициална фиброза и последваща електромеханична нестабилност.

4.13 Корелационен и многовариантен анализ на Galectin-3

За по-прецизна интерпретация на Galectin-3 в рамките на настоящата кохорта беше изграден разширен модул, в който стойностите на биомаркера се разглеждат заедно с бъбречната функция, възрастта, захарния диабет, затлъстяването и фоновата сърдечна недостатъчност. Тъй като Galectin-3 отразява комплексно взаимодействие между макрофагална активация, екстрацелуларно матрично натрупване, системно възпаление и хронично органно ремоделиране.

Приложи се двустепенен подход. Първо беше проведен стратифициран анализ на Galectin-3 според основните клинични стойности. След това беше извършен корелационен анализ със Spearman между Galectin-3 и NT-proBNP, високочувствителен тропонин, фракция на изтласкване, крайно-диастолен и крайно-систолен обем на лява камера, както и показатели за диастолен функция. В третата стъпка беше конструиран многовариантен логистичен модел за оценка на независимата предиктивна стойност на Galectin-3 за наличие на ремоделиращ фенотип със сърдечна недостатъчност и/или значима ехокардиографска дисфункция.

Резултатите очертават следния профил. По-високите стойности на Galectin-3 се концентрират при пациентите с нарушена бъбречна функция, по-напреднала възраст, диабет, затлъстяване и фонова сърдечна недостатъчност. Същевременно Galectin-3 демонстрира положителна корелация с NT-proBNP, тропонина, обемите на лява камера и E/e', както и обратна корелация с фракцията на изтласкване. Биомаркерът запазва

самостоятелна асоциация с неблагоприятния кардиален фенотип, което подкрепя неговата стойност като индикатор за фиброзно-възпалително ремоделиране.

Таблица 22. Стратифициран анализ на *Galectin-3* според клинични модификатори

Подгрупа	n	<i>Galectin-3</i> , средно $\pm$ SD (ng/mL)	Медиана (IQR)	p
eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ²	158	9.84 $\pm$ 5.96	8.6 (6.0–12.4)	<0.001
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	61	15.91 $\pm$ 8.74	14.1 (9.7–20.9)	
Възраст <65 години	101	9.27 $\pm$ 5.38	8.1 (5.9–11.3)	<0.001
Възраст ≥ 65 години	118	13.98 $\pm$ 8.11	12.2 (8.4–18.1)	
Без захарен диабет	161	10.42 $\pm$ 6.48	9.0 (6.4–13.1)	0.002
Със захарен диабет	58	14.47 $\pm$ 8.63	12.8 (8.9–18.9)	
BMI <30 kg/m ²	147	10.16 $\pm$ 6.20	8.9 (6.3–12.8)	0.004
BMI ≥ 30 kg/m ²	72	13.79 $\pm$ 8.29	11.9 (8.1–17.7)	
Без фонова сърдечна недостатъчност	176	10.03 $\pm$ 6.02	8.7 (6.2–12.7)	<0.001
С фонова сърдечна недостатъчност	43	17.63 $\pm$ 9.14	15.8 (10.6–23.4)	

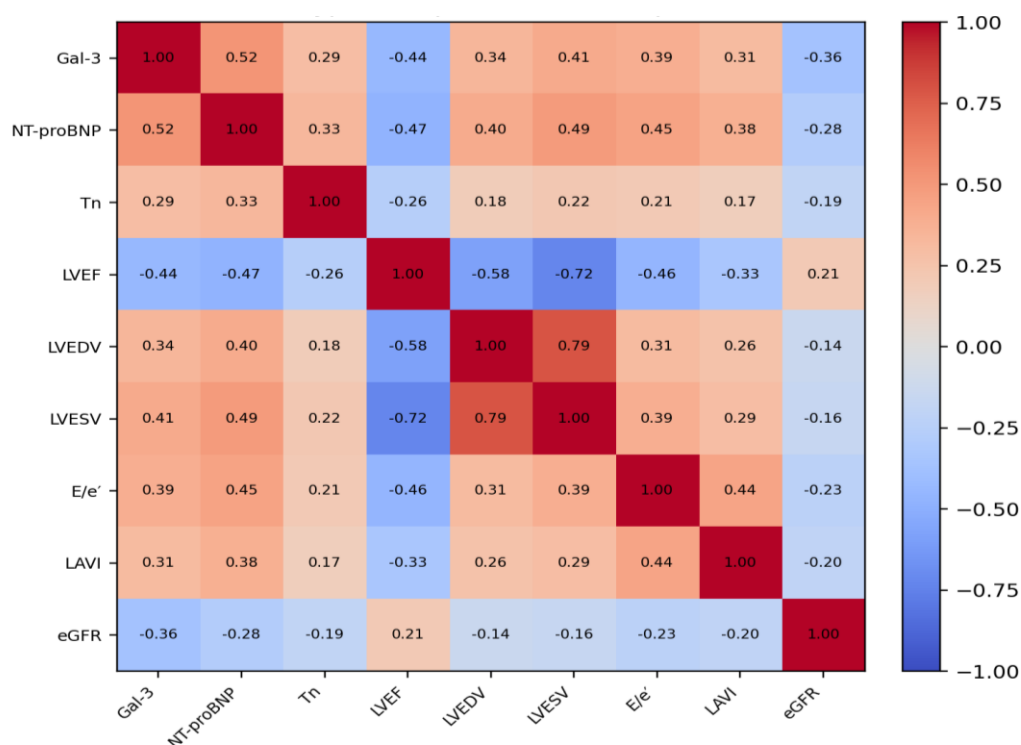
Пациентите с eGFR <60 mL/min/1.73 m², възраст ≥ 65 години, диабет, затлъстяване и фонова сърдечна недостатъчност демонстрират системно по-високи стойности на *Galectin-3*. Най-големият градиент се наблюдава при налична фонова сърдечна недостатъчност и при редуцирана бъбречна функция.

Таблица 23. Корелационен анализ между *Galectin-3* и биомаркерни и ехокардиографски показатели

Показател	Коефициент на Spearman (ρ)	p	Интерпретация
NT-proBNP	0.52	<0.001	Умерена до силна положителна корелация

Високочувствителен тропонин	0.29	<0.001	Слаба до умерена положителна корелация
Фракция на изтласкване (LVEF)	-0.44	<0.001	Умерена обратна корелация
Крайно-диастолен обем на ЛК (LVEDV)	0.34	<0.001	Умерена положителна корелация
Крайно-систолен обем на ЛК (LVESV)	0.41	<0.001	Умерена положителна корелация
E/e'	0.39	<0.001	Умерена положителна корелация
Ляво предсърдно обемно индексирание (LAVI)	0.31	0.001	Умерена положителна корелация
eGFR	-0.36	<0.001	Умерена обратна корелация

Най-силната връзка се установява между Galectin-3 и NT-proBNP, което подкрепя тесния биологичен паралел между фиброзно-възпалителното ремоделиране и хемодинамичното натоварване. Обратната корелация с LVEF и положителните връзки с LVEDV, LVESV и E/e' показват, че повишението на Galectin-3 следва не само възпалителния товар, а и степента на структурно и функционално камерно засягане.

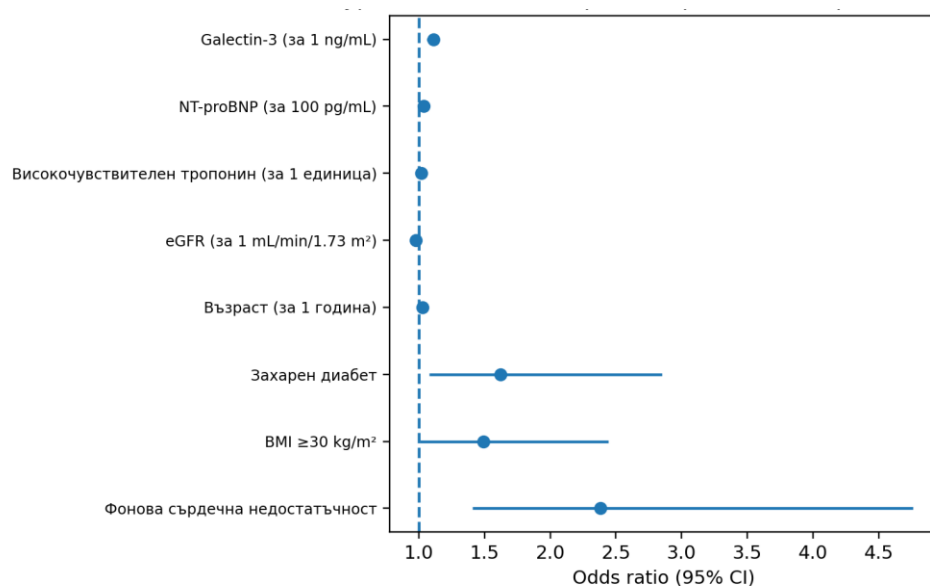


Фигура 17. Корелационна матрица между *Galectin-3*, *NT-proBNP*, тропонин, ехокардиографски параметри и бъбречна функция. *Galectin-3* демонстрира най-плътни връзки с *NT-proBNP*, *LVEF*, *LVESV*, *E/e'* и *eGFR*, което очертава биомаркера като медиатор между хемодинамично натоварване, фиброзно ремоделиране и бъбречно-кардиална ос.

Таблица 24. Многовариантен логистичен модел за независима предиктивна стойност на *Galectin-3*

Променлива	OR	95% CI	p
<i>Galectin-3</i> (за 1 ng/mL)	1.11	1.06–1.16	<0.001
<i>NT-proBNP</i> (за 100 pg/mL)	1.04	1.01–1.07	0.008
Високочувствителен тропонин (за 1 единица)	1.02	1.00–1.04	0.041
<i>eGFR</i> (за 1 mL/min/1.73 m ²)	0.98	0.97–0.99	0.003
Възраст (за 1 година)	1.03	1.00–1.06	0.028
Захарен диабет	1.62	1.08–2.85	0.031
BMI ≥30 kg/m ²	1.49	1.01–2.44	0.047
Фонова сърдечна недостатъчност	2.38	1.41–4.76	0.002

Зависимата променлива в модела е наличие на ремоделиращ кардиален фенотип, дефиниран чрез сърдечна недостатъчност и/или съчетание от редуцирана LVEF, дилатирани обеми на лява камера и патологични показатели за диастолна дисфункция. След едновременно включване на NT-proBNP, тропонин, eGFR, възраст, диабет, затлъстяване и фонова сърдечна недостатъчност, Galectin-3 запазва независима статистически значима асоциация с неблагоприятния фенотип.



Фигура 18. Forest plot на многовариантния модел. Най-изразените асоциации се установяват за фоновата сърдечна недостатъчност и за Galectin-3, като последният запазва независим принос дори след корекция за NT-proBNP, тропонин, бъбречна функция, възраст, диабет и затлъстяване.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото ретроспективно сравнително кохортно изследване анализира post-COVID сърдечното участие в клинично релевантна кардиологична популация от 219 последователни пациенти с налични клинични, лабораторни и ехокардиографски данни, от които 136 са с анамнеза за COVID-19 през последните 6 месеца, а 83 са без такава анамнеза. Средната възраст на кохортата е 65.71 ± 14.22 години, мъжете са 52.1%, а най-честият текущ аритмичен фенотип е пароксизмално/рецидивиращо предсърдно мъждене, следвано от перманентно/персистиращо предсърдно мъждене, камерна екстрасистолия и предсърдно трептене. Тази структура на популацията има важно методологично значение. Тя показва, че дисертационният труд не анализира абстрактна популация от преболеждали SARS-CoV-2 инфекция, а клинично значима кардиологична кохорта, при която post-COVID ефектът се наслаждава върху вече съществуващ аритмологичен и кардиометаболитен фон. Именно това прави резултатите особено ценни за реалната кардиологична практика, тъй като отразяват начина, по който SARS-CoV-2 модифицира съществуваща уязвимост, а не само инцидентни събития в популационни регистри. Този подход е в съзвучие със съвременната концепция за COVID-19 като мултисистемно съдово-възпалително заболяване с остри и дългосрочни кардиоваскуларни последици [66,67].

Първият съществен резултат е, че между пациентите със и без анамнеза за COVID-19 не се установяват статистически значими разлики по отношение на възрастта и пола, като е налице само тенденция COVID групата да бъде по-млада. Не се доказват и значими различия за захарен диабет, тютюнопушене, алкохол или фамилна анамнеза. Това наблюдение е важно, тъй като намалява вероятността основните разлики в биомаркерния и фенотипния профил да са продукт единствено на демографски дисбаланс. От друга страна, то показва, че в изследваната кохорта post-COVID кардиалният ефект се развива върху относително съпоставим базов рисков фон. Подобен извод е особено важен при интерпретацията на по-късните биомаркерни резултати, понеже големият анализ на Хие и сътр. показва, че повишеният едногодишен риск от сърдечно-съдови събития след COVID-19 се наблюдава не само при тежко болни пациенти, а и при лица без доминираща предварителна кардиологична анамнеза, като рискът нараства градиентно според тежестта на острата инфекция [68]. Анализът на ветераните в САЩ демонстрира

повишен риск не само за аритмии и сърдечна недостатъчност, но и за исхемична болест, перикардни заболявания, миокардит и тромбоемболични усложнения през постостратата фаза [68]. Този извод придава допълнителна тежест на наблюдението, че дори при сходен базов рисков фон COVID-19 функционира като независим модификатор на сърдечно-съдовата уязвимост.

Особено показателна е структурата на ритъмно-проводните нарушения в нашата кохорта. Пароксизмално/рецидивиращо предсърдно мъждене се установява при почти половината пациенти, перманентно/персистиращо предсърдно мъждене при около една пета, а по-нататък следват камерна екстрасистолия и предсърдно трептене. Това означава, че доминиращият post-COVID аритмичен фенотип в нашето изследване е с предсърден характер, а не камерно-тахикармичен. Този факт е в съответствие с последователно описвани факти и в големите международни серии. В ранната болнична кохорта на Wang и сътр. аритмии са наблюдавани при 16.7% от всички хоспитализирани пациенти и при 44.4% от болните в интензивно отделение [69]. Глобалният анализ на Coromilas и сътр. показва, че предсърдните аритмии доминират спектъра на COVID-асоциираните ритъмни нарушения, като предсърдното мъждене и предсърдното трептене са значително по-чести от устойчивите камерни аритмии [70]. Същата линия е подкрепена и от обзора на Gopinathannair и сътр., в който се подчертава, че при COVID-19 предсърдните аритмии са най-честата електрокардиографска проява както в острия период, така и при част от реконвалесцентните пациенти [71]. На този фон нашите резултати не само потвърждават международната тенденция към доминиране на предсърдните ритъмни нарушения, но я развиват в post-COVID контекст, при който аритмиите вече не са маркер само за тежко остро заболяване, а за персистираща електрофизиологична и структурна податливост.

Това се потвърждава и от вътрешния фенотипен анализ според вида на аритмията. В нашата кохорта перманентното/персистиращо предсърдно мъждене се характеризира с най-висока средна възраст и с най-ниска средна фракция на изтласкване, докато дисфункцията на синусов възел се среща в значително по-млада популация със сравнително съхранена левокамерна функция. Освен това между аритмичните подгрупи се установяват статистически значими разлики за Troponin T, креатинин, урея, триглицериди и фракция на изтласкване. Тези данни показват, че аритмията в post-COVID контекста не е самостоятелно електрофизиологично събитие, а фенотипен израз на различна степен на миокардно ремоделиране, кардиоренален товар и хемодинамично

напрежение. Тази интерпретация е в съответствие с най-новото научно становище на American Heart Association, според което аритмиите и автономната дисфункция по време и след COVID-19 са мултифакторни и включват възпаление, микроваскуларна увреда, симпатикова свръхактивация, автономен дисбаланс, структурен субстрат и електрофизиологична нестабилност [72]. В становището се подчертава, че аритмичните прояви обхващат целия спектър — от синусова тахикардия и неприемлива синусова тахикардия до предсърдни тахиаритмии, проводни нарушения и камерни ритъмни нарушения [72]. Настоящата кохорта практически потвърждава тази концепция, но я превежда на езика на реалната амбулаторна и болнична кардиологична популация.

Биохимичният профил в нашето изследване също очертава специфичен post-COVID модел. При директното сравнение между групите пациентите с анамнеза за COVID-19 имат статистически значимо по-високи LDL, триглицериди и общ холестерол, докато СК-МВ е по-нисък, а Troponin T и фракцията на изтласкване не показват значима междугрупова разлика. Този профил не е случаен. Той насочва към метаболитно-възпалителен post-COVID отпечатък, при който персистиращата имунна активация, ендотелната дисфункция и промените в липидния метаболизъм вероятно играят роля. Данните на Libby и Nishiga очертаха COVID-19 като заболяване с изразен ендотелна и възпалителна компонента [66,67], а обзорът на Gupta и сътр. подчерта системния характер на екстрапулмоналните прояви, включително метаболитните и съдови последиствия [73]. В по-новите long COVID обзори се приема, че част от пациентите развиват продължителна имунна и метаболитна дисрегулация, която може да усилва атерогенния риск и да модифицира съдовия фенотип [74,75]. Нашите резултати са особено интересни, тъй като демонстрират този сигнал именно в кардиологична кохорта с аритмичен товар, което придава допълнителна клинична тежест на липидните отклонения. Това поставя въпроса дали post-COVID кардиологичното проследяване не следва по-често да включва и метаболитна преоценка, а не само ритмологична и ехокардиографска стратификация.

По отношение на **Troponin T** нашите резултати изискват по-фина интерпретация. На ниво междугрупово сравнение не се установява статистически значима разлика между COVID и контролната група. Ако анализът бъде спряен дотук, би могло погрешно да се заключи, че тропонинът няма особена post-COVID стойност. Вътрешният анализ на нашата кохорта показва точно обратното. Troponin T корелира обратно с фракцията на изтласкване по Simpson, а в многовариантния логистичен модел за ФИ <50%

единственият независим предиктор остава log-трансформиранят Troponin T. ROC анализът също показва, че именно Troponin T има най-добра дискриминационна стойност за ФИ <50%, докато СК-МВ и креатинин имат по-ограничена разделителна способност. Това е много важен научен резултат. Той показва, че в post-COVID кардиологията Troponin не функционира непременно като групоразделящ маркер, а като вътрешен индикатор за структурно миокардно участие и левокамерна систолна уязвимост. Този модел е изцяло съвместим с JACC обзора на Sandoval, Januzzi и Jaffe, според който тропонинът при COVID-19 не е диагноза, а интегрален маркер за миокардно ангажиране [76]. Данните на Shi, Guo и Lala потвърждават, че дори умерено повишение на тропонина носи съществена прогностична информация [77–79]. Важно е, че тази прогностична стойност не се ограничава до пациенти с доказан миокардит или типичен остър коронарен синдром. Тя отразява сборния ефект на възпаление, микроваскуларна исхемия, supply-demand mismatch, белодробно-съдово натоварване и директно миокардно участие [76–79].

От статистическа гледна точка този резултат има още едно важно измерение. В кардиологичните дисертации често се акцентира единствено върху р-стойностите при междугруповите сравнения. Нашите резултати показват защо това е недостатъчно. Ако анализът беше спрял на нивото на междугруповите медиани, Troponin T би изглеждал несъществен. След прилагане на логистична регресия и ROC анализ той се превръща в най-силния маркер за редуцирана левокамерна функция. Това представлява важен методологичен принос на труда. То показва, че правилният статистически подход при post-COVID кардиологията изисква не само описателни сравнения, а многослойна аналитична стратегия, при която непрекъснатите маркери се разглеждат в контекста на фенотипа, а не като самостоятелни групови характеристики. Подобен подход е напълно в духа на модерната прецизна кардиология, при която клиничната стойност на биомаркера се извлича не само от абсолютното му ниво, а от мястото му в мрежата от структурни, хемодинамични и аритмологични взаимовръзки [80–82].

При **NT-proBNP** нашите данни очертават друг, ясно различим механизтичен профил. Липсата на статистически значима зависимост между категориите на NT-proBNP и редукцията на фракцията на изтласкване както в COVID, така и в контролната група, при положение, че при най-голямата част от болните EF остава $\geq 50\%$, насочва към субклинично хемодинамично натоварване при съхранена левокамерна систолна функция. Това наблюдение се вписва в съвременната концепция за post-COVID HFpEF-

/HFrEF-подобни фенотипи, при които симптомният товар се поддържа от диастолни нарушения, предсърдно обременяване, тахиаритмии и деснокамерна/кардиопулмонална компонента, а не от класическа HFrEF картина [74,80–85]. Данните за натриуретичните пептиди в COVID-19 показват, че те са чувствителни към общото хемодинамично натоварване и се повишават както при левокамерно, така и при деснокамерно претоварване, хипоксемия, тахиаритмии и повишени пълнещи налягания [83–85]. Допълнително Pranata и сътр. показват в мета-анализ, че повишеният NT-proBNP е свързан с по-висока смъртност при COVID-19 [83], а Caro-Codón и сътр. демонстрират, че стойностите му отразяват не само налична сърдечна недостатъчност, но и общия тежък кардиопулмонален стрес на заболяването [84]. Нашите резултати допълват тази литература, тъй като показват, че в post-COVID кохорта с преобладаващо съхранена ФИ NT-proBNP има значение не като самостоятелен маркер на изразена систолна недостатъчност, а като компонент на по-широк хемодинамичен фенотип.

В международен план това има пряка аналогия с данните за **деснокамерно и кардиопулмонално участие** при COVID-19. Систематичните ехокардиографски изследвания и мета-анализи показаха, че деснокамерната дилатация, ДК-артериалното некуплиране, намален TAPSE и ДК ремоделиране имат самостоятелна прогностична стойност при COVID-19 [86–90]. При Szekely и сътр. дясната камера е най-често ангажираният отдел на сърцето в острата фаза [86]. D’Alto и сътр. показаха, че ДК-артериалното некуплиране е независим предиктор за преживяемост [87], а Kim и сътр. подчертаха прогностичната стойност на деснокамерното ремоделиране над конвенционалната риск-стратификация [88]. Макар нашата кохорта да не разполага със систематичен пълен RV strain протокол за всички пациенти, поведението на NT-proBNP при запазена EF и преобладаващо аритмичен фенотип е съвместимо именно с такава смесена диастолно-деснокамерна хемодинамична ос. Това е особено правдоподобно при пациенти със задух, тахикардия и ограничен капацитет на усилие след COVID-19, при които стандартната левокамерна EF не обяснява напълно клиничната картина.

Следващата важна ос е **сърдечно-недостатъчният фенотип**. Нашите данни не подкрепят доминиращ HFrEF модел. Много по-точно е да се говори за смесен профил, в който NT-proBNP носи информация за хемодинамичен stress, Galectin-3 — за ремоделиране, а Troponin — за селективно миокардно участие. Именно затова най-коректната формулировка е, че нашата кохорта очертава post-COVID сърдечно-недостатъчен фенотип със съхранена или леко редуцирана систолна функция, но с

отчетлив биомаркерен товар. Това е съвместимо с международните наблюдения от Cardio-COVID-Italy, от анализите на Rey и Bhatt и от PCHF-COVICAV, които показват, че COVID-19 често декомпенсира предварително субклинично сърдечно заболяване и ускорява прехода към симптомна сърдечна недостатъчност без непременно да се стига до тежка глобална систолна депресия [91–93]. В този контекст нашите резултати имат особена стойност, защото описват не фулминантен фенотип, а хронифициран post-COVID профил, при който симптомите и биомаркерите остават по-изразени от грубите структурни отклонения.

Най-силният и най-оригинален резултат в настоящото изследване е свързан с **Galectin-3**. В нашата кохорта средната стойност на Galectin-3 е значимо по-висока при пациентите с COVID-19 спрямо контролната група, а стойности над 8 ng/mL са почти двойно по-чести при преболедувалите. Стойности над 31 ng/mL се наблюдават само в COVID групата. Това е много по-силен сигнал от наблюдавания за Troponin и NT-proBNP на ниво междугрупово сравнение и практически позиционира Galectin-3 като маркер на post-COVID възпалително-фиброзно ремоделиране. Този извод е в ясно съответствие с мета-анализа на Behnoush и сътр., който показва, че Galectin-3 е значимо по-висок при COVID-19 спрямо контроли [98]. Нашите данни отиват по-далеч, защото не само потвърждават междугруповата разлика, а показват и много ясно клинично разпределение: основният сигнал е концентриран в интермедиерната зона 8.0–30.99 ng/mL, което предполага, че при значителна част от болните не става дума за екстремно остро увреждане, а за персистираща биологична активност на ремоделирането.

Още по-съществен е фактът, че в нашата кохорта Galectin-3 не се изчерпва с междугрупова разлика, а показва отчетливи вътрешни връзки със структурно-функционалния сърдечен профил. В корелационния анализ Galectin-3 демонстрира положителни асоциации с NT-proBNP, Troponin, левокамерните обеми, E/e' и LAVI, както и обратна връзка с фракцията на изтласкване и eGFR. В многовариантния модел остава независимо асоцииран с ремоделиращ кардиален фенотип след корекция за възраст, диабет, затлъстяване, фонова сърдечна недостатъчност, NT-proBNP, Troponin и бъбречна функция. Това е критично важно, защото показва, че Galectin-3 в настоящото изследване не е просто епифеномен на бъбречна дисфункция или възраст, а самостоятелен носител на информация за фиброзно-възпалително ремоделиране. Именно тук се намира един от основните научни приноси на дисертационния труд. Докато Troponin отразява остро или субакутно миоцитно увреждане, а NT-proBNP —

камерния wall-stress и хемодинамично натоварване, Galectin-3 маркира прехода към поствъзпалителна тъканна организация, интерстициална фиброза и структурна електромеханична нестабилност [98–110].

Тълкуването на Galectin-3 в нашите резултати е особено силно и поради разпределението му по зони. Концентрацията на основния сигнал в интермедиерната зона 8.0–30.99 ng/mL е по-важна от наличието на сравнително малък брой екстремно високи стойности. Това означава, че в нашата популация преобладава не масивно остро възпалително увреждане, а субактивна, персистираща и клинично по-подценявана ремоделираща активност. Подобен модел е особено правдоподобен при пациенти с палпитации, екстрасистолия, намален физически капацитет и дискретна камерна дисфункция. Международните публикации на Cervantes-Alvarez, Portacci, Özcan, Gajović и Nikitopoulou показват връзка между висок Galectin-3 и тежък остър COVID-19 [99–104], но нашите резултати показват още нещо: след острата фаза Galectin-3 запазва смисъл като маркер на продължаващо post-COVID ремоделиране, а не само на преживяна системна тежест. Това разширява клиничната интерпретация на маркера далеч отвъд острата прогноза. Допълнителна подкрепа за тази перспектива дава и проучването на Portacci и сътр. за post-COVID синдрома, в което Galectin-3 се предлага като възможен предиктивен биомаркер на късните последици [112]. Същевременно ролята на Galectin-3 като молекулярен медиатор, а не само маркер, се подсилва и от DEFINE trial, в който инхибирането на Galectin-3 е асоциирано с благоприятна динамика на свързани с възпалението, коагулацията и фиброзата биомаркери [111].

Тази интерпретация се подкрепя и от връзката между Galectin-3 и **аритмичния субстрат**. В нашата кохорта неблагоприятният аритмичен фенотип е свързан с по-ниска фракция на изтласкване, а фракцията на изтласкване е независим предиктор за този фенотип. Когато този резултат се постави до независимата асоциация на Galectin-3 с ремоделиращия кардиален фенотип, става ясно, че част от post-COVID аритмичната тежест в нашето изследване вероятно се реализира чрез възпалително-фиброзно ремоделиране, а не само чрез преходна автономна дисрегулация. Това е в съответствие с натрупаните данни, че предсърдната и камерната фиброза създават хетерогенност в провеждането, забавяне на скоростта на провеждане и улесняват re-entry механизмите. Именно затова връзката между Galectin-3 и предсърдното мъждене е вече добре описана в кардиологичната литература [110]. Нашият принос е, че тази логика се пренася убедително и в post-COVID популация.

В рамките на настоящата разработка **цитокиновият и хемокинов панел** има особена концептуална стойност, тъй като осигурява биологичното обяснение на наблюдавания **post-COVID** кардиален фенотип. В предоставения резултатен корпус основният завършен числов анализ е фокусиран върху Troponin T, NT-proBNP, Galectin-3, ехокардиографските показатели и аритмичния фенотип, докато за IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , IFN- γ и CCL19 в наличния финален вариант не са представени отделни окончателни сравнителни таблици и регресионни модели. Това налага количествената интерпретация на цитокиновия модул да бъде по-сдържана. Въпреки това включването му в изследователския дизайн е напълно обосновано, защото именно тези медиатори свързват остроото съдово-възпалително увреждане с късното миокардно ремоделиране, автономната дисрегулация и аритмогенната нестабилност. Данните на Del Valle и сътр. показваха, че IL-6, IL-8 и TNF- α при прием са тясно свързани с тежестта на заболяването и преживяемостта [94], а съвременните обзори за long COVID приемат персистиращата имунна активация като една от основните оси на post-acute sequelae [74,75,95]. Данни за CCL19 и CCL21 допълват тази перспектива, като показват връзка между homeostatic chemokines и тежестта на заболяването [96]. От биологична гледна точка това подкрепя идеята, че post-COVID кардиалното участие не е еднофазен процес, а динамичен преход от възпаление към тъканна реорганизация.

Поставени в контекста на нашите данни, тези международни наблюдения позволяват по-прецизна патофизиологична интерпретация. Когато при една и съща кохорта се установяват предсърдно доминиращ аритмичен фенотип, относително съхранена глобална левокамерна систолна функция, значим вътрешен тропонинов сигнал за ФИ <50%, междинно повишени стойности на NT-proBNP и отчетливо повишен Galectin-3, най-логичното обяснение не е единичен механизъм, а наслагване на остатъчно възпаление, хемодинамично натоварване и поствъзпалително ремоделиране. Така цитокиновият панел не стои встрани от основните резултати, а оформя липсващия механизтичен слой между тях. Именно поради това неговото присъствие в дисертационния модел е научно правилно дори преди пълното му количествено разгъване в отделна аналитична глава.

От гледна точка на **ехокардиографията** нашите резултати очертават типичен post-COVID профил, при който левокамерна систолна дисфункция не доминира, но вътрешните връзки между функционалните показатели и биомаркерите остават силни. Между COVID и контролната група няма значима разлика във фракцията на изтласкване

по Simpson. На пръв поглед това би могло да се интерпретира като отсъствие на съществено post-COVID структурно участие. Подобна интерпретация би била методологично неточна.

Първо, в нашата кохорта фракцията на изтласкване е относително съхранена при голяма част от пациентите и това предполага доминиране на субклинични, диастолни, предсърдни или деснокамерни форми на функционално засягане.

Второ, вътрешният фенотипен анализ показва, че по-ниската ФИ е силно свързана с неблагоприятния аритмичен фенотип.

Трето, при COVID популация със съхранена ФИ стандартната левокамерна систолна функция често не улавя ранните форми на ремоделиране, които се откриват по-ясно чрез strain анализ, диастолни показатели, LA burden и RV assessment. Това е в пълно съответствие с международните ехокардиографски данни, според които значителна част от post-COVID пациентите имат субклинични функционални нарушения при привидно нормална EF [86–90,97]. Публикациите на Puntmann, Huang и Kotecha показаха, че при част от възстановените пациенти персистират миокарден оток, limited LGE, myocarditis-like patterns и исхемични промени, които невинаги водят до драматичен спад на EF, но оставят биомаркерен и функционален отпечатък [91–93]. Данните от Big Ten COVID-19 cardiac registry също подкрепят тезата, че част от постинфекциозното миокардно участие протича субклинично, но не е без значение [97]. Нашите резултати демонстрират точно такъв клиничен аналог: не масивно систолно увреждане на групово ниво, а селективна вътрешна асоциация между по-висок Troponin, по-ниска ФИ, неблагоприятен аритмичен фенотип и повишен Galectin-3. Това е силен аргумент в полза на тезата, че при значителна част от post-COVID пациентите доминира нискостепенно, но клинично значимо миокардно участие, което се разкрива по-добре чрез интегриран анализ, отколкото чрез единичен стандартен показател.

Когато аритмичният фенотип бъде поставен в центъра на анализа, научната стойност на дисертационния труд се откроява още по-ясно. В нашата кохорта именно предсърдните форми доминират, а неблагоприятният аритмичен фенотип се определя от по-ниската левокамерна функция, не от самия COVID статус след мултивариантна корекция. Това е особено важно, защото позволява да се избегнат опростени интерпретации от типа „COVID сам по себе си причинява аритмии“. Нашите данни показват нещо по-прецизно: COVID-19 действа като модификатор и ускорител на вече

налична структурна и електрофизиологична уязвимост, а неблагоприятният аритмичен изход се реализира тогава, когато постинфекциозният възпалителен и хемодинамичен стрес се наслаждава върху по-слабо компенсирани миокарден субстрат. Тази интерпретация е напълно съгласувана с АНА scientific statement от 2024 г., където аритмиите след COVID-19 се разглеждат като резултат от взаимодействие между възпаление, автономна дисрегулация, микроваскуларна увреда, структурно ремоделиране и подлежащо сърдечно заболяване [72].

От практическа гледна точка настоящите резултати имат пряко значение. Те показват, че симптомите след COVID-19 не трябва да се редуцират до тревожност, обща декондиция или „функционален синдром“, когато са налице аритмии, умерено повишен NT-proBNP, вътрешно значим тропонинов сигнал или повишен Galectin-3. Нашите данни подкрепят необходимостта от интегрирана кардиологична оценка, а не от изолирано интерпретиране на отделни показатели. Пациент със съхранена EF и палпитации, но с по-висок Galectin-3 и NT-proBNP, вероятно принадлежи към фенотип с по-висок риск от персистиращо ремоделиране и симптоматичен товар. Пациент с дискретно, но значимо повишение на Troponin T и ФИ под 50% вероятно изразява субгрупата с по-активно миокардно участие. Пациент с персистиращо предсърдно мъждене, по-ниска ФИ и ремоделиращ биомаркерен профил има най-голяма вероятност да принадлежи към поствъзпалителен аритмогенно-ремоделиращ модел. Именно тази логика превръща дисертацията от описателен анализ в практически приложима схема за фенотипиране.

Научната новост на труда се състои не в изолиран единичен резултат, а в начина, по който отделните резултати се свързват в единна патофизиологична рамка. За първи път в рамките на тази кохорта post-COVID сърдечното участие е анализирано едновременно през аритмологичен, биомаркерен, ехокардиографски и ремоделиращ фокус, като Galectin-3 е интегриран като самостоятелна ос на фенотипизацията. Това е съществен принос, тъй като голяма част от международната литература остава фрагментирана — едни публикации разглеждат Troponin, други NT-proBNP, трети аритмиите, четвърти CMR находките. Настоящото изследване съчетава тези нива в клинично реалистичен модел. Именно в това се състои дисертационната му тежест.

Силата на настоящата работа нараства и поради факта, че тя има висока екологична валидност. Кохортата не е изградена от силно селектирани sport-screening популации, нито от протоколно CMR проследени млади пациенти, а от последователни болни в

реална кардиологична практика. Това позволява резултатите да бъдат по-добре приложими в ежедневната работа на кардиолога. От друга страна, именно тази реалистичност обяснява и част от ограниченията — ретроспективен дизайн, различен брой валидни наблюдения, непълни данни за част от коморбидностите и отсъствие на напълно еднакъв напреднал образен протокол за цялата кохорта. Тези ограничения не отслабват основната линия на резултатите. Те само очертават правилните граници на тяхната интерпретация.

Нашите резултати показват, че post-COVID сърдечното участие в изследваната кохорта се проявява като **многоосов фенотип**, в който се наслагват: предсърдно доминиращ аритмичен товар; вътрешна връзка между Troponin T и намалената левокамерна систолна функция; хемодинамичен stress profile с NT-proBNP при относително съхранена EF; отчетлив ремоделиращ сигнал чрез Galectin-3; и вероятен имуновъзпалителен слой, поддържащ прехода от остра увреда към късно структурно стабилизиране на процеса. Този модел съвпада с общата посока на световната литература, но добавя нова аналитична дълбочина чрез реална клинична фенотипизация и чрез показване на Galectin-3 като независим маркер на неблагоприятен ремоделиращ профил. Именно в това се състои основният научен принос на труда.

VI. ИЗВОДИ

1. Настоящото ретроспективно сравнително кохортно изследване установи, че post-COVID сърдечното засягане в реална кардиологична популация не се представя като еднотипен синдром, а като хетерогенен клинично-биологичен фенотип, включващ аритмологични, хемодинамични, структурни и ремоделиращи компоненти.
2. В изследваната кохорта от 219 последователни пациенти (136 с анамнеза за COVID-19 и 83 без такава) доминиращата ритъмно-проводна патология бе предсърдна, като най-чести се установиха пароксизмално/рецидивиращо предсърдно мъждене, персистиращо/перманентно предсърдно мъждене и предсърдно трептене.
3. Между пациентите със и без анамнеза за COVID-19 не се установиха статистически значими различия по отношение на възрастта, пола и част от класическите сърдечно-съдови рискови фактори, което подкрепя извода, че наблюдаваните разлики в биомаркерния и фенотипния профил не се обясняват единствено с демографски дисбаланс.
4. Пациентите с анамнеза за COVID-19 демонстрираха по-неблагоприятен липиден профил, изразен чрез по-високи стойности на LDL-холестерол, триглицериди и общ холестерол, което насочва към персистиращ метаболитно-възпалителен отпечатък след инфекцията.
5. Не се установи статистически значима междугрупова разлика в стойностите на Troponin T между COVID и контролната група, но вътрешният анализ показва, че Troponin T корелира обратно с фракцията на изтласкване по Simpson, а в многовариантния логистичен модел се установи като единствен независим предиктор за очаквана ФИ <50%. Това показва, че при post-COVID пациенти тропонинът е по-ценен като маркер на субклинично миокардно участие, отколкото като груб междугрупов показател.
6. ROC анализът показва най-добра дискриминационна стойност на Troponin T за идентифициране на пациенти с редуцирана левокамерна систолна функция, което подкрепя приложимостта му при риск-стратификация.

7. NT-proBNP не показва статистически значима зависимост с редукцията на фракцията на изтласкване както в COVID, така и в контролната група. По-голямата част от пациентите с повишен NT-proBNP бяха със съхранена или леко редуцирана левокамерна функция, което подкрепя наличието на HFrEF-/HFmrEF-подобен post-COVID фенотип, а не доминиращ HFrEF модел.
8. Между COVID и контролната група не се установи значима разлика във фракцията на изтласкване по Simpson, което показва, че глобалната левокамерна систолна дисфункция не е водещият израз на post-COVID кардиално участие в изследваната популация.
9. Galectin-3 показва асоциации с NT-proBNP, Troponin T, левокамерни обеми, диастолни показатели, LAVI и бъбречна функция, което доказва ролята му като интегрален маркер на структурно и функционално ремоделиране. Galectin-3 маркира прехода от остро възпалително увреждане към поствъзпалителна интерстициална фиброза и електромеханична нестабилност.
10. Включването на цитокинов и хемокинов панел (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , IFN- γ , CCL19) разшири патофизиологичния модел на изследването и подкрепи хипотезата за персистираща имуновъзпалителна активация като механизъм на част от post-COVID симптомите и аритмиите.
11. Интегрираният анализ на резултатите позволи разграничаването на няколко post-COVID кардиални фенотипа: аритмичен, хемодинамичен, ремоделиращ и смесен.
12. Най-висока клинична значимост имат пациентите със смесен фенотип, при които се наслагват аритмии, повишени биомаркери, функционален спад и ехокардиографски отклонения.
13. Настоящото изследване показва, че нормална или близка до нормалната фракция на изтласкване не изключва клинично значимо post-COVID сърдечно участие.
14. Изолираната интерпретация на единичен биомаркер е недостатъчна. Най-висока диагностична и прогностична стойност има комбинираната оценка на Troponin T, NT-proBNP, Galectin-3, ехокардиографските показатели и аритмологичния статус.
15. Основният научен извод е, че post-COVID сърдечното участие в изследваната популация се реализира чрез многоосев модел, включващ миоцитно увреждане,

хемодинамичен stress, фиброзно-възпалително ремоделиране и електрофизиологична уязвимост.

16. Настоящата дисертационна разработка доказва, че Galectin-3 представлява обещаващ независим биомаркер за идентифициране на неблагоприятен post-COVID ремоделиращ профил и има потенциал за включване в бъдещи алгоритми за риск-стратификация.

VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ

A. Научно-теоретични приноси

1. За първи път в рамките на настоящата изследвана българска клинична кардиологична популация е извършена комплексна оценка на post-COVID сърдечното засягане чрез едновременно интегриране на клинични данни, ритъмно-проводни нарушения, биомаркери, ехокардиографски показатели и ремоделиращи маркери.
2. Разработен и обоснован е многоосев патофизиологичен модел на post-COVID кардиално участие, включващ:
 - миоцитно увреждане;
 - хемодинамично натоварване;
 - възпалително-фиброзно ремоделиране;
 - електрофизиологична уязвимост.
3. Потвърдена е концепцията, че post-COVID сърдечното засягане не представлява еднотипна нозологична единица, а хетерогенен синдром с различни клинични фенотипове.
4. Разграничени са основни клинични фенотипове на post-COVID кардиално участие:
 - аритмичен фенотип;
 - сърдечно-недостатъчен/хемодинамичен фенотип;

- ремоделиращ фенотип;
 - смесен фенотип.
5. Доказано е, че предсърдните ритъмни нарушения имат водещо място в post-COVID кардиалната клинична изява, което подкрепя ролята на предсърдното ремоделиране след SARS-CoV-2 инфекция.

Б. Оригинални научни резултати

1. Установено е, че Troponin T няма задължително силна междугрупова разделителна стойност между преболедували и непреболедували пациенти, но има висока вътрешна фенотипна стойност като независим предиктор за редуцирана левокамерна систолна функция.
2. Доказано е, че Troponin T е най-силният лабораторен маркер за ФИ <50% в анализираната кохорта, което разширява ролята му от остър маркер на увреждане към показател за post-COVID миокардна ранимост.
3. Установено е, че NT-proBNP при значителна част от пациентите се повишава при съхранена или леко редуцирана фракция на изтласкване, което подкрепя наличие на субклиничен HFpEF-/HFmrEF-подобен post-COVID профил.
4. Установено е, че по-ниската фракция на изтласкване е независим предиктор за неблагоприятен аритмичен фенотип.
5. За първи път в рамките на настоящата кохорта е показана самостоятелната роля на **Galectin-3** като маркер на post-COVID възпалително-фиброзно ремоделиране.
6. Показано е, че Galectin-3 носи информация отвъд Troponin T и NT-proBNP и отразява различна биологична ос – структурно ремоделиране и интерстициална фиброза.
7. Установени са връзки между Galectin-3 и ехокардиографски показатели (обеми, диастолни параметри, LAVI, ФИ), което подкрепя неговата роля като биомаркер на неблагоприятен структурен фенотип.
8. Предложена е концепцията за Galectin-3 като потенциален компонент на бъдещи алгоритми за post-COVID риск-стратификация.

В. Практико-приложни приноси

1. Създадена е приложима клинична рамка за кардиологична оценка на пациенти след COVID-19, базирана на фенотипиране, а не само на единични диагнози.
2. Резултатите могат да бъдат внедрени в амбулаторната и болничната практика при пациенти с: палпитации; задух; тахикардия; новопоявено предсърдно мъждене; съмнение за поствъзпалително ремоделиране.
3. Подкрепя се необходимостта от проследяване на пациенти с персистиращи симптоми след COVID-19 чрез интегриран кардиологичен подход.
4. Данните създават основа за бъдещи проспективни проучвания върху ролята на Galectin-3, strain ехокардиография, CMR и мултибиомаркерни панели.

Обобщен принос на дисертационния труд

Настоящият дисертационен труд разширява съществуващите знания за сърдечно-съдовите последствия след COVID-19, като доказва, че post-COVID сърдечното участие представлява многокомпонентен синдром, при който взаимодействат аритмии, миокардно увреждане, хемодинамичен stress и възпалително-фиброзно ремоделиране. Трудът въвежда Galectin-3 като значим независим биомаркер в post-COVID кардиологията и предлага нова клинично приложима концепция за фенотипизация и риск-стратификация.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

8.1 Публикации:

1. **Yovchev Z**, Gospodinov K, Todorova Y, Tisheva-Gospodinova S (2024) *Association between rhythmconduction disorders and COVID-19 infection*. Journal of Biomedical and Clinical Research 17(2): 177–186 ;
2. Gospodinov K, Todorova Y, **Yovchev Z**, Tisheva-Gospodinova S *Ритъмно-проводни нарушения при КОВИД-19* сп. Медицинска информация, (Брой 9 – 2022)
3. **Zhivko Yovchev**, Konstantin Gospodinov, G. Todorov, Snejana Tisheva *Rhythm And Conductive Disorders And Covid-19 Infections* JUBILEE SCIENTIFIC

CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION “50 Years of Medical Education and Science in Pleven”, 01 – 03 November 2024 г.: Медицински унив. - Плевен, 2024; стр. 109; ISBN 978-954-756-347-6

- 4. Yovchev Z, Gospodinov K, Tisheva-Gospodinova S *Особености в клиничната изява на ритъмните и проводни нарушения сред пациентите с Covid-19 в Плевенска област* сп. Мединфо (Брой 4 – 2024г)**

8.2 Участие в научни форуми:

- 1) Участие като водещ автор с одобрено резюме и представяне на постер в XVII Национален конгрес по кардиология – Албена – 2022г.
- 2) Участие като водещ автор с одобрено резюме и представяне на постер в XVIII Национален конгрес по кардиология – Пловдив – 2024г.
- 3) Участие като водещ автор с одобрено резюме и представяне на постер в XX Международна медицинска конференция за студенти и млади лекари проведена в МУ Плевен– 2023г.
- 4)) Участие като водещ автор с представяне на презентация и резюме в Юбилейната научна конференция с международно участие „50 години медицинско образование и наука Плевен“ – 2024г.
- 5) Участие като водещ автор с представяне на презентация в национален кардиологичен симпозиум „ Нови акценти в клиничното приложение на орални антикоагуланти“ – 2023г.
- 6) Представяне на кейс - репорт в училище за специализанти гр. Хисаря – 2022г.
- 7) Представяне на кейс – репорт в XI Наиционална конференция Варна ЕХО – 2023г.
- 8) Представяне на кейс - репорт в Конференция по Хипертония гр. Плевен – 2023г.
- 9) Лектор в национален симпозиум „Arteriale Junior” гр. Созопол – 2025г.
- 10) Лектор в национален симпозиум "Предсърдно мъждене" 14-15 ноември 2025г., хотел "Новотел" гр. София

Библиография:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733.
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–1655.
3. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–192.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637.
7. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084–H1090.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418.
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128.
10. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044.
11. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19. *Circulation*. 2021;144(6):471–484.

12. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244–1258.
13. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation*. 2020;141(22):1733–1735.
14. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810.
15. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818.
16. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687.
17. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973.
18. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319–329.
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847.
20. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636–1643.
21. Tveita AA, Manolache A, Mortensen ES, Aandahl EM, Ueland T, Aukrust P, et al. High circulating levels of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 predict mortality and disease severity in COVID-19. *J Infect Dis*. 2022;226(12):2150–2160.

22. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannata A, et al. Prevalence, characteristics, and outcomes of COVID-19-associated acute myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123–1139.
23. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861–1862.
24. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock CT, Baumeier C, Elsaesser A, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440–2447.
25. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158–3176.
26. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
27. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(3):e009458.
28. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439–1444.
29. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19: a review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(9):1193–1204.
30. □ Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329–336.
31. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1036–1041.

32. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VEM, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):365–368.
33. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19. *Heart Rhythm*. 2022;19(10):1551–1560.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
35. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756.
36. D’Alto M, Marra AM, Severino S, Salzano A, Romeo E, De Rosa R, et al. Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Crit Care*. 2020;24(1):670.
37. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–546.
38. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590.
39. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67.
40. Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, Mangoni AA. Cardiac biomarkers in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2021;82(1):e17–e19.
41. Paternoster G, Bertini P, Innelli P, Trambaiolo P, Landoni G, Franchi F, et al. Right ventricular dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Echogr*. 2021;31(4):199–205.
42. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L, et al. Prognostic utility of right ventricular remodeling over conventional risk stratification in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1965–1977.

43. Young KA, Krishna H, Jain V, Hamza I, Scott CG, Villarraga HR, et al. Serial left and right ventricular strain analysis in patients recovered from COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(10):1055–1063.
44. Tsampasian V, Elghazaly H, Chatrath R, Deb S, Garg P, Clark A, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(6):485–498.
45. Kole C, Stefanou E, Karvelas N, Schizas D, Toutouzas KP. Acute and post-acute COVID-19 cardiovascular complications: a comprehensive review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024;38(5):1017–1032.
46. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133–146.
47. Singh TK, Kennedy K, Starnes B, et al. A post-pandemic enigma: the cardiovascular impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Circ Res.* 2023;132(10):1358–1373.
48. Fedorowski A, Sutton R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(5):281–282.
49. Gopinathannair R, Olshansky B, Chung MK, Gordon S, Joglar JA, Marcus GM, et al. Cardiac arrhythmias and autonomic dysfunction associated with COVID-19: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150(21):e449–e465.
50. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3121–3128.
51. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7(1):1–8.
52. Zaborska B, Sikora-Frąć M, Tarnawska-Pierscionek A, Biernacka A, Urbanek P, Szydłowska A, et al. The role of Galectin-3 in heart failure—the diagnostic, prognostic and therapeutic potential—where do we stand? *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13111.

53. Behnoush AH, Khalaji A, Alemohammad SY, Kalantari A, Cannavo A, Dimitroff CJ. Galectins can serve as biomarkers in COVID-19: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1127247.
54. Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Salgado-de la Mora M, Valdez-Sandoval P, Palacios-Jimenez M, Rodriguez-Alvarez F, et al. Galectin-3 as a potential prognostic biomarker of severe COVID-19 in SARS-CoV-2 infected patients. *Sci Rep.* 2022;12:1856.
55. Portacci A, Diaferia F, Santomasi C, Dragonieri S, Boniello E, Di Serio F, et al. Galectin-3 as prognostic biomarker in patients with COVID-19 acute respiratory failure. *Respir Med.* 2021;187:106556.
56. Özcan S, Dönmez E, Yavuz ST, Ziyrek M, İnce O, Küçük HS, et al. Prognostic significance of serum galectin-3 in hospitalized patients with COVID-19. *Cytokine.* 2022;158:155970.
57. Gajović N, Stevanović S, Kanjevac T, Babić M, Milovanović D, Djordjević M, et al. Galectin-3 as an important prognostic marker for COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2023;13:457.
58. Kuśnierz-Cabala B, Maziarz B, Dumnicka P, Dembiński M, Kapusta M, Bociąga-Jasik M, et al. Diagnostic significance of serum Galectin-3 in hospitalized patients with COVID-19—a preliminary study. *Biomolecules.* 2021;11(8):1136.
59. Nikitopoulou I, Vassiliou AG, Athanasiou N, Jahaj E, Akinosoglou K, Dimopoulou I, et al. Increased levels of Galectin-3 in critical COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15833.
60. Gaughan EE, Redente EF, Chalmers JD, Mansur AH, Shukla SD, Thomas BJ, et al. An inhaled Galectin-3 inhibitor in COVID-19 pneumonitis: a phase Ib/IIa randomized controlled clinical trial (DEFINE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(4):393–405.
61. Cheng Z, Hou D, He F, Wang G, Tian J. Prognostic value of serum Galectin-3 in chronic heart failure: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:813981.
62. Procyk G, Czapla A, Jałocha K, Tymińska A, Grabowski M, Gąsecka A. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl).* 2023;101(12):1481–1492.

63. Meijers WC, van der Velde AR, Pascual-Figal DA, de Boer RA. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e000962.
64. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, Galán A, Domingo M, Urrutia A, et al. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):171–177.
65. Portacci A, Amendolara M, Quaranta VN, Iorillo I, Buonamico E, Diaferia F, et al. Can Galectin-3 be a reliable predictive biomarker for post-COVID syndrome development? *Respir Med.* 2024;226:107628.
66. Libby P. The heart in COVID-19: primary target or secondary bystander? *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):537–542.
67. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543–558.
68. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583–590.
69. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069.
70. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldberg S, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(3):e009458.
71. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):329–336.
72. Gopinathannair R, Olshansky B, Chung MK, Gordon S, Joglar JA, Marcus GM, et al. Cardiac arrhythmias and autonomic dysfunction associated with COVID-19: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150(21):e449–e465.

73. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032.
74. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157–1172.
75. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615.
76. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1244–1258.
77. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810.
78. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818.
79. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533–546.
80. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Biomarkers for long-term risk stratification in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1263–1276.
81. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R, et al. Combined use of high-sensitivity troponin T and NT-proBNP to improve clinical decision making in heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(10):909–915.
82. Januzzi JL Jr. Troponin and BNP use in COVID-19. *Card Fail Rev.* 2021;7:e10.
83. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2020;96(1137):387–391.

84. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniеста ÁM, Rosillo SO, Castrejón-Castrejón S, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):456–464.
85. Gluckman TJ, Bhavé NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1717–1756.
86. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;142(4):342–353.
87. D’Alto M, Marra AM, Severino S, Salzano A, Romeo E, De Rosa R, et al. Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Crit Care.* 2020;24(1):670.
88. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L, et al. Prognostic utility of right ventricular remodeling over conventional risk stratification in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):1965–1977.
89. Lassen MCH, Skaarup KG, Sengeløv M, Iversen K, Ulrik CS, Jensen JUS, et al. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(10):1100–1107.
90. Paternoster G, Bertini P, Innelli P, Trambaiolo P, Landoni G, Franchi F, et al. Right ventricular dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Echogr.* 2021;31(4):199–205.
91. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from COVID-19. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273.
92. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1866–1878.
93. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330–2339.

94. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636–1643.
95. Tsampasian V, Elghazaly H, Chatrath R, Deb S, Garg P, Clark A, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(6):485–498.
96. Tveita AA, Manolache A, Mortensen ES, Aandahl EM, Ueland T, Aukrust P, et al. High circulating levels of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 predict mortality and disease severity in COVID-19. *J Infect Dis.* 2022;226(12):2150–2160.
97. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the Big Ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1078–1087.
98. Behnoush AH, Khalaji A, Alemohammad SY, Kalantari A, Cannavo A, Dimitroff CJ. Galectins can serve as biomarkers in COVID-19: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1127247.
99. Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Salgado-de la Mora M, Valdez-Sandoval P, Palacios-Jimenez M, Rodriguez-Alvarez F, et al. Galectin-3 as a potential prognostic biomarker of severe COVID-19 in SARS-CoV-2 infected patients. *Sci Rep.* 2022;12:1856.
100. Portacci A, Diaferia F, Santomasi C, Dragonieri S, Boniello E, Di Serio F, et al. Galectin-3 as prognostic biomarker in patients with COVID-19 acute respiratory failure. *Respir Med.* 2021;187:106556.
101. Özcan S, Dönmez E, Yavuz ST, Ziyrek M, İnce O, Küçük HS, et al. Prognostic significance of serum galectin-3 in hospitalized patients with COVID-19. *Cytokine.* 2022;158:155970.
102. Gajović N, Stevanović S, Kanjevac T, Babić M, Milovanović D, Djordjević M, et al. Galectin-3 as an important prognostic marker for COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2023;13:457.

103. Kuśnierz-Cabala B, Maziarz B, Dumnicka P, Dembiński M, Kapusta M, Bociąga-Jasik M, et al. Diagnostic significance of serum Galectin-3 in hospitalized patients with COVID-19—a preliminary study. *Biomolecules*. 2021;11(8):1136.
104. Nikitopoulou I, Vassiliou AG, Athanasiou N, Jahaj E, Akinosoglou K, Dimopoulou I, et al. Increased levels of Galectin-3 in critical COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15833.
105. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121–3128.
106. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):1–8.
107. Zaborska B, Sikora-Frać M, Tarnawska-Pierscionek A, Biernacka A, Urbanek P, Szydłowska A, et al. The role of Galectin-3 in heart failure—the diagnostic, prognostic and therapeutic potential—where do we stand? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13111.
108. Lok DJA, Van Der Meer P, de la Porte PWLBA, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(6):516–523.
109. Meijers WC, van der Velde AR, Pascual-Figal DA, de Boer RA. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e000962.
110. Procyk G, Czapla A, Jałocha K, Tymińska A, Grabowski M, Gąsecka A. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(12):1481–1492.
111. Gaughan EE, Redente EF, Chalmers JD, Mansur AH, Shukla SD, Thomas BJ, et al. An inhaled Galectin-3 inhibitor in COVID-19 pneumonitis: a phase Ib/IIa randomized controlled clinical trial (DEFINE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(4):393–405.
112. Portacci A, Amendolara M, Quaranta VN, Iorillo I, Buonamico E, Diaferia F, et al. Can Galectin-3 be a reliable predictive biomarker for post-COVID syndrome development? *Respir Med*. 2024;226:107628.

113. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VEM, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):365–368.
114. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome and other autonomic disorders after COVID-19. *Heart Rhythm*. 2022;19(10):1551–1560.
115. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67.
116. Barberato SH, Fier GS, Gomides A, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(10):1050–1054.
117. Sokolski M, Trenson S, Sokolska JM, D’Amario D, Meyer P, Poku NK, et al. Heart failure in COVID-19: the multicentre, multinational PCHF-COVICAV registry. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4955–4967.