Αρθρο | Ανοικτή πρόσβαση | Δημοσιεύτηκε:11 Απριλίου 2025

Καρδιαγγειακά μεταοξέα επακόλουθα του SARS-CoV-2 σε παιδιά και εφήβους: μελέτη κοόρτης με χρήση ηλεκτρονικών αρχείων υγείας

Bingyu Zhang ,Ντίπικα Θάκερ ,Ting Zhou ,Dazheng Zhang ,Yuqing Lei ,Jiajie Chen ,Ελίζαμπεθ Α. Κρίσιλλς ,Δημήτρης Α. Χριστάκης ,Σολεδάδ Φερνάντεζ ,Βίντου Γκαργκ ,Σούζαν Κιμ ,Αμπού ΣΜ Μόσα ,Μάριον Ρ. Σιλς ,Μπράντλεϊ Γ. Τέιλορ ,Ντέιβιντ Α. Γουίλιαμς ,Qiong Wu ,Κρίστοφερ Μπ. Φόρεστ &Γιονγκ Τσεν

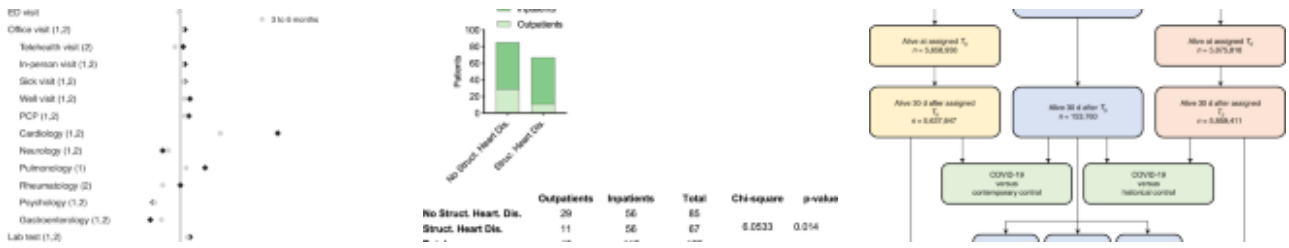
Επικοινωνίες Φύσης **16** , Αριθμός άρθρου: 3445 (2025)

31k προσβάσεις | **5** Αναφορές | **1984** Altmetric | Μετρήσεις

Περίληψη

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβάντων μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχει αναφερθεί σε ενήλικες, αλλά τα στοιχεία σε παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένα. Αυτή η εργασία αξιολόγησε τον κίνδυνο πληθώρας καρδιακών σημείων, συμπτωμάτων και παθήσεων 28-179 ημέρες μετά τη μόλυνση, με τα αποτελέσματα να έχουν κατηγοριοποιηθεί με βάση την παρουσία συγγενών καρδιακών ανωμαλιών (CHDs), χρησιμοποιώντας δεδομένα ηλεκτρονικών αρχείων υγείας (EHR) από 19 νοσοκομεία παίδων και ιδρύματα υγείας από τις Ηνωμένες Πολιτείες στο πλαίσιο της κοινοπραξίας RECOVER μεταξύ Μαρτίου 2020 και Σεπτεμβρίου 2023. Η ομάδα περιελάμβανε 297.920 άτομα θετικά για SARS-CoV-2 και 915.402 άτομα αρνητικά για SARS-CoV-2. Κάθε άτομο είχε τουλάχιστον έξι μήνες παρακολούθησης μετά την ένταξη στην ομάδα. Εδώ δείχνουμε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με προηγούμενη λοίμωξη από SARS-CoV-2 διατρέχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο διαφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως υπέρταση, κοιλιακές αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή, θρομβοεμβολή, θωρακικό άλγος και αίσθημα παλμών, σε σύγκριση με τους μη μολυσμένους μάρτυρες. Αυτά τα ευρήματα ήταν συνεπή μεταξύ ασθενών με και χωρίς στεφανιαία νόσο. Η επίγνωση του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών διαταραχών μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρες παραπομπές, διαγνωστικές αξιολογήσεις και διαχείριση για τον μετριασμό των μακροχρόνιων καρδιαγγειακών επιπλοκών σε παιδιά και εφήβους.

Παρόμοιο περιεχόμενο που προβάλλεται από άλλους



Αποτελέσματα κλινικής και υγειονομικής χρήσης κατά τη διάρκεια των 6 μηνών μετά τη μόλυνση από…

Άρθρο | 17 Αυγούστου 2023

Συσχέτιση μεταξύ δομικής καρδιοπάθειας και καρδιακών εκδηλώσεων του SARS-CoV-2

Άρθρο | Ανοικτή πρόσβαση 11 Νοεμβρίου 2022

Μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές επιπτώσεις της COVID-19

Άρθρο | Ανοικτή πρόσβαση 07 Φεβρουαρίου 2022

Εισαγωγή

Πρόσφατη έρευνα έχει επισημάνει τις μεταοξείς συνέπειες της λοίμωξης από SARS-CoV-2 (PASC), έναν όρο που περιλαμβάνει μεταοξεία ή μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας μετά τη λοίμωξη από SARS-CoV-2. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει τις μετα-COVID-19 καταστάσεις (PCC) ως συμπτώματα που εμφανίζονται 3 μήνες από την έναρξη της λοίμωξης και διαρκούν τουλάχιστον 2 μήνες, τα οποία δεν αποδίδονται σε εναλλακτικές διαγνώσεις [1,2.] Αντίθετα, το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας στην Υγεία και την Φροντίδα (NICE), το Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) και το Βασιλικό Κολλέγιο Γενικών Ιατρών (RCGP) κάνουν διάκριση μεταξύ «συνεχιζόμενης συμπτωματικής COVID-19» (4 έως 12 εβδομάδες) και «συνδρόμου μετά-COVID-19» (πέραν των 12 εβδομάδων) [3.] Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) [4] και τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) [5] ορίζουν το PASC ως νέα, επανεμφανιζόμενα ή συνεχιζόμενα προβλήματα υγείας που εμφανίζονται τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά τη μόλυνση. Επιπλέον, το δίκτυο EpiCore και άλλοι διεθνείς οργανισμοί έχουν αναπτύξει ποικίλους ορισμούς προσαρμοσμένους στα περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης [6.] Παρά τις μικρές διακυμάνσεις στους ορισμούς μεταξύ των οργανισμών, η PASC αναγνωρίζεται ως μια σύνθετη πάθηση που επηρεάζει πολλαπλά συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού συστήματος [7,8] .

Ενώ μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένους μακροπρόθεσμους καρδιαγγειακούς κινδύνους σε ενήλικες μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 [9,10,11,12,13,14,15,16] , η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με το PASC σε παιδιά και εφήβους είναι λιγότερο σαφής. Οι παιδιατρικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε γενικά καρδιοαναπνευστικά σημεία και συμπτώματα [8,17] , μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά που σχετίζονται με COVID-19 (MIS-C) [18,19,20,21] , συχνά με σύντομες περιόδους παρακολούθησης. Στους ενήλικες, όσοι έχουν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής COVID-19 και καρδιαγγειακής PASC [22,23.] Στα παιδιά και τους εφήβους, η συγγενής καρδιοπάθεια (ΣΝ) αποτελεί την πιο συχνή συγγενή διαταραχή [24] , αλλά η επίδρασή της στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής PASC δεν έχει αναφερθεί.

Η μελέτη μας χρησιμοποιεί δεδομένα από το σύστημα ηλεκτρονικών αρχείων υγείας (EHR) Researching COVID to Enhance Recovery (RECOVER) για να διεξάγει μια διεξοδική αξιολόγηση των καρδιαγγειακών σημείων, συμπτωμάτων και παθήσεων σε παιδιά και εφήβους με και χωρίς στεφανιαίες παθήσεις, ώστε να κατανοήσει τις μετα-οξείες καρδιαγγειακές επιπτώσεις 28 έως 179 ημέρες μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2. Στη μελέτη μας, ακολουθήσαμε έναν ορισμό που χρησιμοποιείται συνήθως στην παιδιατρική βιβλιογραφία [8,25,26,27] , εστιάζοντας σε χαρακτηριστικά που εμφανίζονται μεταξύ 28 και 179

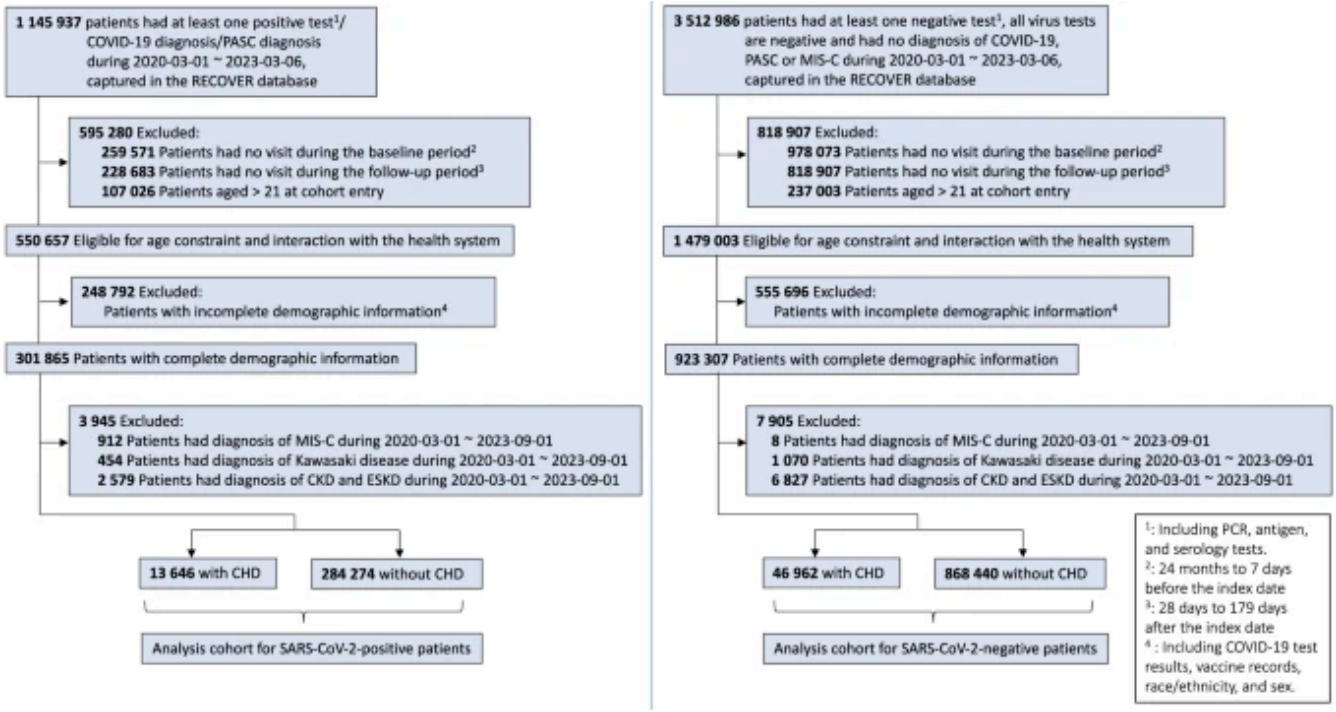
ημερών μετά την ημερομηνία αναφοράς. Αυτό το χρονικό πλαίσιο ευθυγραμμίζεται με την μετα-οξεία φάση, ενώ καταγράφει σημαντικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε παιδιά και εφήβους.

Αποτελέσματα

Αναγνώριση κοόρτης

Διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη από την 1η Μαρτίου 2020 έως την 1η Σεπτεμβρίου 2023, για να αξιολογήσουμε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων στον παιδιατρικό πληθυσμό κατά τη διάρκεια μιας τυποποιημένης περιόδου παρακολούθησης 28 έως 179 ημερών μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς κάτω των 21 ετών με τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις εντός του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης με ορισμένα ιδρύματα, εξαιρουμένων εκείνων με διαγνώσεις MIS-C, νόσου Kawasaki, χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΤΣΝ). Μια λεπτομερής σύνοψη της επιλογής συμμετεχόντων τόσο για τις ομάδες θετικών όσο και για τις ομάδες αρνητικών για SARS-CoV-2 παρουσιάζεται στο Σχήμα 1 .

Σχήμα 1: Επιλογή ατόμων τόσο για ασθενείς με SARS-CoV-2 θετικούς όσο και για ασθενείς με SARS-CoV-2 αρνητικούς, κατηγοριοποιημένοι ανά κατάσταση στεφανιαίας νόσου.



Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τη διαδικασία επιλογής για άτομα θετικά και αρνητικά για SARS-CoV-2 από τον Μάρτιο του 2020 έως τον Μάρτιο του 2023, στρωματοποιημένα κατά κατάσταση στεφανιαίας νόσου. Όλα τα άτομα που ταυτοποιήθηκαν με αυτήν τη διαδικασία συμπεριλήφθηκαν μετά από στρωματοποίηση βαθμολογίας προδιάθεσης και επομένως συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις. Συντομογραφία: PASC μετά από οξεία επακόλουθα της λοίμωξης από SARS-CoV-2, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης PCR, πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο MIS-C σε παιδιά, χρόνια νεφρική νόσος XNN, νεφρική νόσος τελικού σταδίου ESKD, συγγενείς καρδιοπάθειες στεφανιαίας νόσου.

Εντός του δικτύου RECOVER, εντοπίσαμε συνολικά 297.920 άτομα θετικά στον SARS-CoV-2 (24,6%· 13.646 με στεφανιαία νόσο, 284.274 χωρίς) και 915.402 άτομα ελέγχου αρνητικά στον SARS-CoV-2 (75,4%· 46.962 με στεφανιαία νόσο, 868.440 χωρίς). Μεταξύ αυτών των ασθενών, 623.806 (51,4%) ήταν άνδρες με μέση (SD) ηλικία 7,75 (6,11) έτη.

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ανά λοίμωξη SARS-CoV-2 και κατάσταση στεφανιαίας νόσου, παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 1. Μεταξύ της ομάδας θετικής για SARS-CoV-2, υπήρχαν 124.301 ασθενείς με μη ισπανόφωνη λευκή φυλή (NHW) (41,7%), 53.446 ασθενείς με μη ισπανόφωνη μαύρη φυλή (NHB) (17,9%), 74.031 ασθενείς με ισπανόφωνη φυλή (24,8%), 14.159 ασθενείς με ασιατική Αμερικανική φυλή ή κατοίκους των Νησιών του Ειρηνικού (AAPI) (4,8%), και άλλοι που ταξινομήθηκαν ως πολλαπλοί ή άγνωστοι. Στην ομάδα αρνητική για SARS-CoV-2, 418.445 ασθενείς ήταν NHW (45,7%), 154.870 ήταν NHB (16,9%), 196.687 ήταν ισπανόφωνοι (21,5%), 43.783 ήταν AAPI (4,8%), και οι υπόλοιποι κατηγοριοποιήθηκαν ως πολλαπλοί ή άγνωστοι.

Πίνακας 1 Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών, κατηγοριοποιημένα ανά κατάσταση SARS-CoV-2 και κατάσταση στεφανιαίας νόσου

Η πλειονότητα των ασθενών εντάχθηκε στην ομάδα μεταξύ τελών του 2021 και αρχών του 2022. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έτειναν να είναι νεότεροι, συχνότερα άνδρες, είχαν υψηλότερο δείκτη Παιδιατρικού Ιατρικού Αλγορίθμου Πολυπλοκότητας (PMCA) [28], ενδεικτικό σύνθετης χρόνιας πάθησης, ήταν πιο πιθανό να υποβληθούν σε εξέταση για COVID-19 και ήταν λιγότερο πιθανό να εμβολιαστούν σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν στεφανιαία νόσο στη βάση δεδομένων.

Στατιστικές μέθοδοι

Αξιολογήσαμε τη συχνότητα εμφάνισης μεταοξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο σε ομάδες θετικές όσο και σε αρνητικές για SARS-CoV-2. Για να λάβουμε υπόψη έναν μεγάλο αριθμό μετρούμενων συγχυτικών μεταβλητών που συλλέχθηκαν πριν από την είσοδο στην ομάδα, χρησιμοποιήσαμε διαστρωμάτωση βαθμολογίας προδιάθεσης [29, 30, 31]. Για να εκτιμήσουμε τον σχετικό κίνδυνο (RR) για κάθε αποτέλεσμα συγκρίνοντας τις ομάδες θετικές και αρνητικές για SARS-CoV-2, χρησιμοποιήσαμε ένα διαστρωματωμένο τροποποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Poisson για δυαδικά αποτελέσματα. Όλες οι αναλύσεις διαστρωματώθηκαν περαιτέρω με βάση την παρουσία ή την απουσία στεφανιαίας νόσου για να παρέχουμε πληροφορίες ειδικές για κάθε υποομάδα.

Επίπτωση μεταοξέων καρδιαγγειακών συμβάντων

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τη συχνότητα εμφάνισης 18 μεμονωμένων και 6 σύνθετων μεταοξέων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων για ασθενείς με SARS-CoV-2 θετικούς σε σύγκριση με ασθενείς με SARS-CoV-2 αρνητικούς, κατηγοριοποιημένα ανάλογα με την κατάσταση της στεφανιαίας νόσου. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με SARS-CoV-2 θετικοί έχουν γενικά υψηλότερες συχνότητες τόσο στις ομάδες με στεφανιαία νόσο όσο και σε αυτές χωρίς στεφανιαία νόσο. Για παράδειγμα, ο απόλυτος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,61% σε

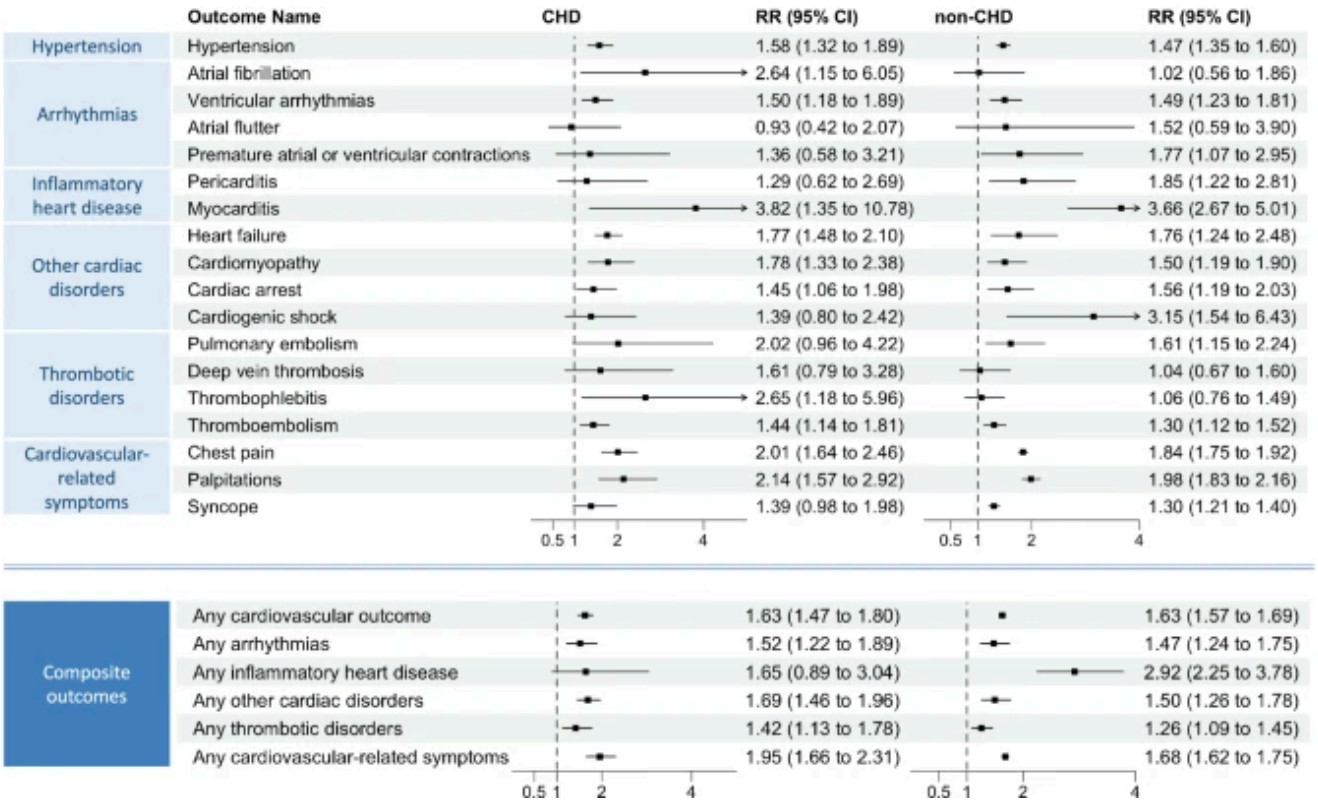
ασθενείς με SARS-CoV-2 θετικούς με στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με 1,18% στους αντίστοιχους ασθενείς με αρνητική στεφανιαία νόσο για SARS-CoV-2. Ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης πόνου στο στήθος ήταν 1,23% σε ασθενείς με θετικούς SARS-CoV-2 χωρίς στεφανιαία νόσο, έναντι 0,61% σε ασθενείς με αρνητική στεφανιαία νόσο για SARS-CoV-2. Συνολικά, η ομάδα με στεφανιαία νόσο εμφάνισε υψηλότερους απόλυτους κινδύνους για τυχόν μεταοξεία καρδιαγγειακά αποτελέσματα από την ομάδα χωρίς στεφανιαία νόσο, με 5,57% για τους θετικούς και 4,00% για τους αρνητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με 2,19% και 1,26% αντίστοιχα σε εκείνους χωρίς στεφανιαία νόσο.

Πίνακας 2 Απόλυτοι κίνδυνοι (σε %, περιστατικά/σύνολο ασθενών) μεμονωμένων και σύνθετων καρδιαγγειακών εκβάσεων, κατηγοριοποιημένοι ανά κατάσταση SARS-CoV-2 και κατάσταση στεφανιαίας νόσου

Προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος μεταοξέων καρδιαγγειακών εκβάσεων

Οι ασθενείς, θετικοί και αρνητικοί για SARS-CoV-2, πέτυχαν εμπειρική ισορροπία (Σχήμα S2) [32, 33] , γεγονός που υποδηλώνει ότι η πλειονότητα των ατόμων τόσο στις ομάδες θεραπείας (θετικοί για SARS-CoV-2) όσο και στις ομάδες ελέγχου (αρνητικοί για SARS-CoV-2) έχουν παρόμοιες πιθανότητες να ανήκουν σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες με βάση τα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά τους. Οι δύο ομάδες έχουν καλά ισορροπημένα χαρακτηριστικά μετά από διαστρωμάτωση της βαθμολογίας προδιάθεσης (Σχήμα S3). Το Σχήμα 2 υπογραμμίζει ότι τα μεταοξεία καρδιαγγειακά αποτελέσματα είναι υψηλότερα τόσο στις ομάδες στεφανιαίας νόσου (CHD) όσο και στις ομάδες χωρίς στεφανιαία νόσο (CHD) μεταξύ των ασθενών μετά τη μόλυνση σε σύγκριση με τους αρνητικούς.

Σχήμα 2: Σχετικός κίνδυνος (RR) εμφάνισης οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από οξεία καρδιακή προσβολή σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με αρνητικό SARS-CoV-2, κατηγοριοποιημένος ανά κατάσταση στεφανιαίας νόσου.



Διάγραμμα Forest που παρουσιάζει τον σχετικό κίνδυνο (RR) μεταοξέων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων συγκρίνοντας την ομάδα θετική για SARS-CoV-2 (*n* = 297.920 ασθενείς) με την ομάδα αρνητική για SARS-CoV-2 (*n* = 915.402 ασθενείς), στρωματοποιημένη κατά κατάσταση συγγενών καρδιακών ανωμαλιών (CHD). Τα σύνθετα αποτελέσματα αποτελούνταν από αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες, κολπικό πτερυγισμό και πρόωρες κολπικές ή κοιλιακές συσπάσεις), φλεγμονώδη καρδιοπάθεια (περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα), άλλες καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή και καρδιογενές σοκ), θρομβωτικές διαταραχές (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα και θρομβοεμβολή), καρδιαγγειακά συμπτώματα (πόνος στο στήθος, αίσθημα παλμών και συγκοπή) και οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (περιστατικό εμφάνισης οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος που μελετήθηκε). Οι γραμμές σφάλματος έδειξαν το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) του εκτιμώμενου RR.

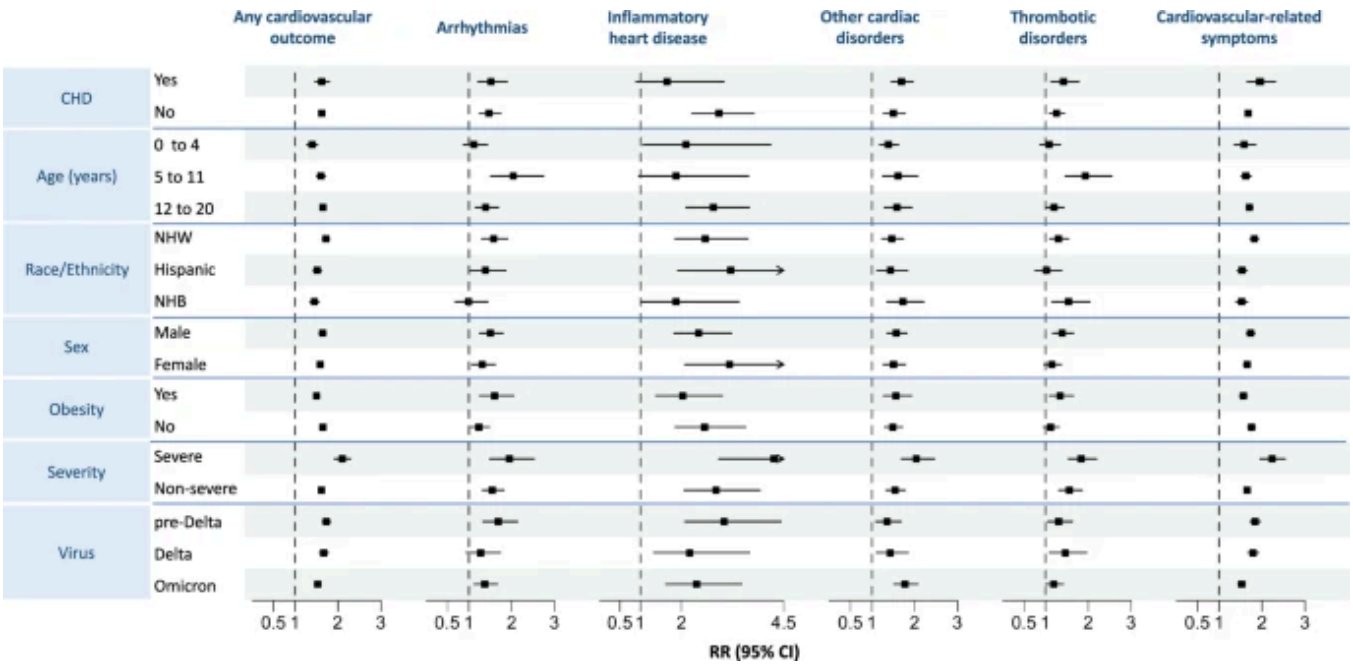
Τα σύνθετα αποτελέσματα κατέδειξαν αυξημένους κινδύνους και στις δύο ομάδες. Για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπήρξαν αυξήσεις σε οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (RR, 1,63; 95% CI, 1,47–1,80), αρρυθμίες (RR, 1,52; 95% CI, 1,22–1,89), άλλες καρδιακές διαταραχές (RR, 1,69; 95% CI, 1,46–1,96), θρομβωτικές διαταραχές (RR, 1,42; 95% CI, 1,13–1,78) και καρδιαγγειακά συμπτώματα (RR, 1,95; 95% CI, 1,66–2,31). Για τους ασθενείς χωρίς ΣΝ, παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα (RR, 1,63; 95% CI, 1,57–1,69), αρρυθμίες (RR, 1,47; 95% CI, 1,24–1,75), φλεγμονώδη καρδιοπάθεια (RR, 2,92; 95% CI, 2,25–3,78), άλλες καρδιακές διαταραχές (RR, 1,50; 95% CI, 1,26–1,78), θρομβωτικές διαταραχές (RR, 1,26; 95% CI, 1,09–1,45) και καρδιαγγειακά συμπτώματα (RR, 1,68; 95% CI, 1,62–1,75).

Τα μεμονωμένα αποτελέσματα έδειξαν επίσης αυξημένους κινδύνους. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο σε υπέρταση (RR, 1,58· 95% CI, 1,32-1,89), κολπική μαρμαρυγή (RR, 2,64· 95% CI, 1,15–6,05), κοιλιακές αρρυθμίες (RR, 1,50· 95% CI, 1,18–1,89),

μυοκαρδίτιδα (RR, 3,82· 95% CI, 1,35–10,78), καρδιακή ανεπάρκεια (RR, 1,77· 95% CI, 1,48–2,10), καρδιομυοπάθεια (RR, 1,78, 95% CI, 1,33–2,38), καρδιακή ανακοπή (RR, 1,45· 95% CI, 1,06–1,98), θρομβοφλεβίτιδα (RR, 2,65· 95% CI, 1,18–5,96), θρομβοεμβολή (RR, 1,44; 95% ΔΕ, 1,14–1,81), θωρακικό άλγος (RR, 2,01; 95% ΔΕ, 1,64–2,46) και αίσθημα παλμών (RR, 2,14; 95% ΔΕ, 1,57–2,92). Οι ασθενείς χωρίς ΣΝ παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση (RR, 1,47; 95% CI, 1,35–1,60), κοιλιακές αρρυθμίες (RR, 1,49; 95% CI, 1,23–1,81), πρόωρες κολπικές ή κοιλιακές συσπάσεις (RR, 1,77; 95% CI 1,07–2,95), περικαρδίτιδα (RR, 1,85; 95% CI, 1,22–2,81), μυοκαρδίτιδα (RR, 3,66; 95% CI, 2,67–5,01), καρδιακή ανεπάρκεια (RR, 1,76; 95% CI, 1,24–2,48), καρδιομυοπάθεια (RR, 1,50; 95% CI, 1,19–1,90), καρδιακή ανακοπή (RR, 1,56; 95% CI, 1,19–2,03), καρδιογενές σοκ. (RR, 3,15; 95% CI, 1,54–6,43), πνευμονική εμβολή (RR, 1,61; 95% CI, 1,15–2,24), θρομβοεμβολή (RR, 1,30; 95% CI, 1,12–1,52), θωρακικό άλγος (RR, 1,84; 95% CI, 1,75–1,92), αίσθημα παλμών (RR, 1,98; 95% CI, 1,83–2,16) και συγκοπή (RR, 1,30; 95% CI, 1,21–1,40).

Το Σχήμα 3 έδειξε ότι οι κίνδυνοι σύνθετων καρδιαγγειακών εκβάσεων μετά από οξεία καρδιακή προσβολή ήταν εμφανείς σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, τη φυλή/εθνικότητα, το φύλο, την κατάσταση παχυσαρκίας, τη σοβαρότητα της οξείας COVID-19 και τις κυρίαρχες παραλλαγές του ιού.

Σχήμα 3: Αναλύσεις υποομάδων του σχετικού κινδύνου (RR) εμφάνισης σύνθετων καρδιαγγειακών εκβάσεων μετά από οξεία οξεία φάση σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία με SARS-CoV-2.



Διάγραμμα Forest που παρουσιάζει τον σχετικό κίνδυνο (RR) μεταοξείας καρδιαγγειακής έκβασης συγκρίνοντας την ομάδα θετική για SARS-CoV-2 (*n* = 297.920 ασθενείς) με την ομάδα αρνητική για SARS-CoV-2 (*n* = 915.402 ασθενείς). Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την κατάσταση των συγγενών καρδιακών ανωμαλιών (CHD), την ηλικία, τη φυλή/εθνικότητα, το φύλο, την παχυσαρκία, τη σοβαρότητα κατά την οξεία φάση της COVID-19 και την κυρίαρχη παραλλαγή. Οι γραμμές σφάλματος έδειξαν το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) του εκτιμώμενου RR. Τα δεδομένα πηγής παρέχονται στον

Συμπληρωματικό Πίνακα S11 . Συντομογραφία: NHW Μη Ισπανόφωνος Λευκός, NHB Μη Ισπανόφωνος Μαύρος.

Ανάλυση ευαισθησίας

Πραγματοποιήσαμε εκτεταμένες αναλύσεις ευαισθησίας για να αξιολογήσουμε την αξιοπιστία των ευρημάτων μας, ενσωματώνοντας τον θάνατο ως αποτέλεσμα, διεξάγοντας πειράματα αρνητικού ελέγχου για την αντιμετώπιση συστηματικής μεροληψίας και τον έλεγχο μη μετρημένων συγχυτικών παραγόντων, αναλύοντας σε διαφορετικούς επιλεγμένους πληθυσμούς, αξιολογώντας πιθανή επικάλυψη με άλλες αναπνευστικές λοιμώξεις και πραγματοποιώντας μια σειρά αναλύσεων υποομάδων.

Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις στην ανάλυση του θανάτου ως έκβασης (Ενότητα S4). Τα πειράματα αρνητικού ελέγχου (Ενότητα S5) έδειξαν ένα μικρό συστηματικό σφάλμα, όπως φαίνεται από μια μικρή μετατόπιση στις εκτιμήσεις σημείων με ευρύτερα CI. Οι αναλύσεις που εξαιρούσαν ασθενείς που βασίζονταν αποκλειστικά σε PASC (Ενότητα S6), εκείνους χωρίς προηγούμενο καρδιαγγειακό ιστορικό εντός της αρχικής περιόδου (Ενότητα S7), εκείνους από το πρώτο κύμα COVID-19 (Μάρτιος έως Μάιος 2020, Ενότητα S8) και εκείνους στην περιοχή L (Ενότητα S9), έδωσαν όλα παρόμοια αποτελέσματα με τις πρωτογενείς αναλύσεις. Μεταξύ των ομάδων τόσο θετικών όσο και αρνητικών για SARS-CoV-2, η παρουσία ή απουσία λοίμωξης από γρίπη ή αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) δεν επηρέασε τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, κατά τη σύγκριση ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2 με εκείνους χωρίς, ανεξάρτητα από την κατάσταση γρίπης ή RSV, η συχνότητα εμφάνισης των περισσότερων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων παρέμεινε υψηλότερη στην ομάδα θετική για SARS-CoV-2 (Ενότητα S10). Μεταξύ των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων, ανεξάρτητα από την κατάσταση στεφανιαίας νόσου. (Ενότητα S11). Οι έφηβοι άνω των 12 ετών και τα παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών εμφάνισαν υψηλότερους κινδύνους καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με παιδιά κάτω των 5 ετών (Ενότητα S12). Οι ασθενείς με NHW εμφάνισαν τους υψηλότερους κινδύνους από οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αποτέλεσμα, ακολουθούμενοι από τις ομάδες Ισπανόφωνων και NHB (Ενότητα S13). Παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων: οι γυναίκες εμφάνισαν υψηλότερους κινδύνους για υπέρταση, βαθιά φλεβική θρόμβωση και καρδιακή ανακοπή, ενώ οι άνδρες ήταν πιο επιρρεπείς σε πρόωρες κολπικές ή κοιλιακές συσπάσεις, πνευμονική εμβολή και θρομβοφλεβίτιδα (Ενότητα S14). Η παχυσαρκία συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους κοιλιακών αρρυθμιών, πρόωρων κολπικών ή κοιλιακών συσπάσεων, καρδιογενούς σοκ, πνευμονικής εμβολής και θρομβοφλεβίτιδας, αλλά χαμηλότερους κινδύνους καρδιαγγειακών συμπτωμάτων (Ενότητα S15). Οι ασθενείς με σοβαρή COVID-19 κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης είχαν υψηλότερους κινδύνους σε όλα τα σύνθετα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς σοβαρές παραλλαγές (Ενότητα S16). Η περίοδος πριν από το Δέλτα παρουσίασε τον υψηλότερο κίνδυνο οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος, με συνεπείς κινδύνους που παρατηρήθηκαν σε όλες τις κυρίαρχες παραλλαγές του ιού (Ενότητα S17). Οι δοκιμές αλληλεπίδρασης για αναλύσεις υποομάδων είναι διαθέσιμες στην Ενότητα S18 .

Συζήτηση

Στη μελέτη μας συμμετείχαν 297.920 παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από SARS-CoV-2 και 915.402 χωρίς λοίμωξη από SARS-CoV-2. Διαπιστώσαμε ότι όσοι είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για μια σειρά από μεταοξέα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, με RR μεταξύ 1,26 και 2,92. Αυτά τα αποτελέσματα περιελάμβαναν υπέρταση, κοιλιακές αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιογενές σοκ, θρομβοεμβολή, πόνο στο στήθος και αίσθημα παλμών, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν είχε μολυνθεί. Αυτά τα ευρήματα ίσχυαν για ασθενείς με και χωρίς στεφανιαία νόσο, αν και τα παιδιά με στεφανιαία νόσο εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής. Ιδιαίτερα αξιοσημείωτος ήταν ο αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας (φλεγμονώδης καρδιακή νόσος) και στις δύο ομάδες, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν αυξημένη εμφάνιση μυοκαρδίτιδας τους μήνες μετά τη διάγνωση της COVID-19, σε διαφορετικές ηλικίες και φύλα [8, 11, 34, 35, 36, 37]. Το σύνθετο αποτέλεσμα της φλεγμονώδους καρδιοπάθειας ήταν πιο συχνό στην ομάδα χωρίς ΣΝ, υποδηλώνοντας πιθανώς διακριτούς μηχανισμούς κινδύνου σε αυτόν τον πληθυσμό που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Ομοίως, ενώ το καρδιογενές σοκ έδειξε υψηλότερο RR στην ομάδα χωρίς ΣΝ, παρέμεινε σπάνιο συμβάν τόσο στις ομάδες ΣΝ όσο και στις ομάδες χωρίς ΣΝ. Απαιτείται προσεκτική ερμηνεία λόγω του περιορισμένου αριθμού περιπτώσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά γενικά εμφανίζουν λιγότερες οξείες επιπλοκές σε σύγκριση με τους ενήλικες. Στα παιδιά, το καρδιογενές σοκ, όταν εμφανίστηκε, παρατηρήθηκε συχνότερα στο πλαίσιο του MIS-C [38] ή της μυοκαρδίτιδας [8], οι οποίες έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της μετα-οξείας φάσης (28-179 ημέρες) της λοίμωξης από SARS-CoV-2. Οι αίσθημα παλμών και ο πόνος στο στήθος έδειξαν υψηλούς RRs στη μελέτη μας, ευθυγραμμιζόμενοι με την παγκόσμια βιβλιογραφία για την PPC [14, 17, 39, 40, 41.] Αν και αυτά τα συμπτώματα είναι υποκειμενικά, έχουν αναφερθεί σταθερά ως μέρος του PASC τόσο σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικες πληθυσμούς. Οι κίνδυνοι παρατηρούνταν σταθερά ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή/εθνικότητα, κατάσταση παχυσαρκίας, σοβαρότητα οξείας COVID-19 ή παραλλαγής του ιού. Ακόμη και παιδιά και έφηβοι χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων πριν από τη μόλυνση με SARS-CoV-2 εμφάνισαν αυξημένους κινδύνους, υποδηλώνοντας μια ευρεία πιθανή επίδραση σε όσους προηγουμένως θεωρούνταν ότι διέτρεχαν χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματά μας ήταν αξιόπιστα μέσω εκτεταμένων αναλύσεων ευαισθησίας και πειραμάτων αρνητικού ελέγχου.

Η ανάλυσή μας διαπίστωσε παρόμοια καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε παιδιά που έχουν μολυνθεί με τις παραλλαγές Delta και Omicron, παρά το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες σε ενήλικες υποδεικνύουν υψηλότερους κινδύνους που σχετίζονται με την παραλλαγή Delta [42, 43, 44.] Αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται στον γενικά χαμηλότερο αρχικό κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών της COVID-19 στα παιδιά, στις διακριτές ανοσολογικές αποκρίσεις και στην ιογενή παθογένεια σε σύγκριση με τους ενήλικες. Επιπλέον, η αύξηση των ποσοστών εμβολιασμού, οι εξελίξεις στην παιδιατρική φροντίδα COVID-19 και τα εξελισσόμενα μέτρα δημόσιας υγείας μπορεί να έχουν μειώσει τις πιθανές διαφορές στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα μεταξύ αυτών των παραλλαγών σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της εξέτασης παραγόντων που αφορούν την ηλικία και τον πληθυσμό κατά τη μελέτη των επιδράσεων που αφορούν τις παραλλαγές.

Αυτή η μελέτη παρατήρησε μια συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και των αυξημένων κινδύνων για ορισμένα σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, σε συνδυασμό με χαμηλότερους κινδύνους για καρδιαγγειακά συμπτώματα, σε παιδιά και εφήβους. Ενώ αυτά τα ευρήματα δεν ήταν σημαντικά, υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα της καρδιαγγειακής υγείας που σχετίζεται με την παχυσαρκία σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την

παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών συμβάντων, συνήθως εξελίσσονται σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και ενδέχεται να μην εκδηλωθούν πλήρως εντός της περιόδου παρακολούθησης 28 έως 179 ημερών. Μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης και ολοκληρωμένες αξιολογήσεις είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών επιπτώσεων της παχυσαρκίας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πρωτογενής ανάλυσή μας χρησιμοποίησε μοντέλα βαθμολογίας προδιάθεσης για να διασφαλίσει τη συγκρισιμότητα μεταξύ ασθενών με SARS-CoV-2 θετικών και ασθενών με SARS-CoV-2 αρνητικών εντός των ομάδων με και χωρίς στεφανιαία νόσο ξεχωριστά. Ωστόσο, οι ομάδες με και χωρίς στεφανιαία νόσο δεν ήταν ισορροπημένες μεταξύ τους. Αντίθετα, αναλύθηκαν ως στρωματοποιημένοι πληθυσμοί. Αυτή η προσέγγιση μας επέτρεψε να αναλογιστούμε τον αυξημένο κίνδυνο μετά από μόλυνση με SARS-CoV-2 εντός αυτών των συγκεκριμένων υποπληθυσμών χωρίς άμεσες συγκρίσεις μεταξύ ομάδων με και χωρίς στεφανιαία νόσο.

Η μελέτη μας έχει πολλά δυνατά σημεία. Πρώτον, χρησιμοποιήσαμε τη βάση δεδομένων RECOVER EHR για να δημιουργήσουμε μια μεγάλη ομάδα με και χωρίς λοίμωξη από SARS-CoV-2, παρέχοντας διαχρονική παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της μεταοξείας περιόδου, η οποία επέκτεινε τα προηγούμενα ευρήματα τόσο στους πληθυσμούς όσο και στους ορισμούς των αποτελεσμάτων. Δεύτερον, η διαστρωμάτωση της βαθμολογίας προδιάθεσης, η οποία συμπεριέλαβε εκατοντάδες συνμεταβλητές ενώ παράλληλα εξισορροπούσε τις συνμεταβλητές στις δύο συγκριτικές ομάδες, βελτίωσε την προσαρμογή συγχυτικών παραγόντων σε σχέση με την παραδοσιακή γραμμική παλινδρόμηση και μείωσε τις μη γραμμικές επιδράσεις συγχυτικών παραγόντων [31.] Τρίτον, όλες οι αναλύσεις διαστρωματώθηκαν κατά κατάσταση ΣΝ, μια μοναδική παράμετρος στο παιδιατρικό περιβάλλον. Παρέχεται επίσης μια λεπτομερής ανάλυση των τύπων ΣΝ, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για το πώς συγκεκριμένες συγγενείς καρδιοπάθειες επηρεάζουν τα μεταοξεία καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Χρησιμοποιήσαμε επίσης τον RR ως συγκριτικό μας μέτρο, σημαντικό για τη συμπτύξιμότητά του [45] και την ακριβή ερμηνεία του στην κλινική έρευνα [46] . Τέλος, διεξήγαμε εκτεταμένες αναλύσεις ευαισθησίας για να εξετάσουμε την αξιοπιστία των ευρημάτων μας, συμπεριλαμβανομένων πειραμάτων αρνητικού ελέγχου [47] , [48] για την αντιμετώπιση συστηματικής μεροληψίας και τον έλεγχο μη μετρημένων συγχυτικών παραγόντων, αναλύσεων σε διαφορετικούς επιλεγμένους πληθυσμούς, αξιολόγησης πιθανής επικάλυψης με άλλες αναπνευστικές λοιμώξεις και μιας σειράς αναλύσεων υποομάδων.

Η πανδημία COVID-19 οδήγησε στην ευρεία χρήση της κοινωνικής αποστασιοποίησης, της μάσκας και στη συνέχεια στα εμβόλια και στα φάρμακα. Καθώς τα οξεία κρούσματα μειώθηκαν, η προσοχή στράφηκε προς μακροπρόθεσμες συνέπειες όπως η καρδιαγγειακή PASC, ιδιαίτερα σημαντική σε παιδιατρικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των αθλητών αγώνων με ιστορικό COVID-19 και τυχόν επακόλουθων καρδιακών επιπλοκών [49] , [50.] Οι σημαντικοί κίνδυνοι των μετα-οξειών καρδιαγγειακών επιπτώσεων του SARS-CoV-2 στην παιδιατρική απαιτούν ειδική κατανομή πόρων υγειονομικής περίθαλψης και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση με επίκεντρο την καρδιαγγειακή υγεία.

Περιορισμοί

Αυτή η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, η επιλογή υψηλής ποιότητας μαρτύρων SARS-CoV-2 είναι δύσκολη λόγω πιθανής λανθασμένης ταξινόμησης [51.] Για να μετριαστεί αυτό, ενσωματώσαμε έναν συνδυασμό PCR, αντιγόνου και ορολογικών εξετάσεων, μαζί με κωδικούς

διάγνωσης για COVID-19 και PASC, για να ορίσουμε την ομάδα ελέγχου SARS-CoV-2 με μεγαλύτερη ακρίβεια. Παρά τις προσπάθειες αυτές, ορισμένα άτομα στην ομάδα ελέγχου μπορεί να έχουν παρουσιάσει ασυμπτωματικές ή αδιάγνωστες λοιμώξεις SARS-CoV-2, ειδικά κατά τη διάρκεια και μετά το 2021, όταν η έκθεση έγινε ευρέως διαδεδομένη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αυτή η πιθανή λανθασμένη ταξινόμηση θα μπορούσε να αμβλύνει τις παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των ομάδων θετικών για SARS-CoV-2 και των ομάδων ελέγχου, οδηγώντας σε υποεκτίμηση της πραγματικής επίδρασης της λοίμωξης SARS-CoV-2 στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Επιπλέον, η αυξημένη χρήση ταχέων δοκιμών αντιγόνου στο σπίτι αργότερα στην πανδημία μπορεί να έχει οδηγήσει σε υποαναφορές στις συχνότητες δοκιμών στα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας (EHR). Από την άλλη πλευρά, παρόλο που έχουν προταθεί ιστορικοί ή προ-πανδημικοί έλεγχοι, αυτό εισάγει σαφείς δυσκολίες για την παιδιατρική έρευνα λόγω της δυναμικής φύσης της ταχείας σωματικής ανάπτυξης και της φυσιολογικής, γνωστικής, συναισθηματικής και κοινωνικής ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, η οποία μπορεί να μην ευθυγραμμίζεται με τα προ-πανδημικά κριτήρια αναφοράς και θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε παραπλανητικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήσαμε σύγχρονους ελέγχους στις πρωτογενείς αναλύσεις μας για μια έγκυρη σύγκριση. Παρ 'όλα αυτά, οι αναλύσεις ευαισθησίας μας σε διαφορετικές φάσεις πανδημίας ήταν συνεπείς, δείχνοντας ανθεκτικότητα στην επίδραση των ιικών παραλλαγών και μετριάζοντας τις ανησυχίες σχετικά με την πληρότητα της καταγραφής δεδομένων.

Δεύτερον, οι παρατηρητικές μελέτες αντιμετωπίζουν εγγενώς την πρόκληση της μεροληψίας σύγχυσης. Για να μετριαστεί αυτό, χρησιμοποιήσαμε μια προσέγγιση στρωματοποίησης βασισμένη σε βαθμολογία προδιάθεσης και συμπεριλάβαμε έναν μεγάλο αριθμό πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Ενσωματώσαμε επίσης τα πειράματα αρνητικού ελέγχου [47](), [48]() στις αναλύσεις ευαισθησίας μας για να προσαρμόσουμε τους μη μετρημένους συγχυτικούς παράγοντες. Ωστόσο, τα δεδομένα EHR ενδέχεται να εξακολουθούν να υποφέρουν από μεροληψίες λανθασμένης ταξινόμησης, όπως η εσφαλμένη τεκμηρίωση της κατάστασης μόλυνσης από SARS-CoV-2 ή τα ελλιπή δεδομένα παρακολούθησης. Έχουν καταβληθεί κάποιες προσπάθειες για τη μείωση αυτών των μεροληψιών [47](), [48](), [52](), [53]() .

Τρίτον, η συχνότητα των επισκέψεων στο νοσοκομείο54 [από]() ασθενείς θετικούς στον SARS-CoV-2 ενδέχεται να επηρεάσουν προς τα πάνω τα παρατηρούμενα μεταοξέα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να επισκέπτονται νοσοκομεία συχνότερα. Προσπαθήσαμε να αντιμετωπίσουμε αυτό το πρόβλημα συμπεριλαμβάνοντας παράγοντες χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης, όπως οι επισκέψεις στο νοσοκομείο και οι εξετάσεις, ως συγχυτικούς παράγοντες για την εξισορρόπηση των ομάδων σύγκρισης.

Τέταρτον, αυτή η μελέτη δεν απέκλεισε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική διόρθωση, καθώς αυτά τα άτομα μπορεί να εξακολουθούν να έχουν υπολειμματική ή συνεχιζόμενη καρδιακή νόσο, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει το προφίλ κινδύνου τους. Η περαιτέρω διαστρωμάτωση των κινδύνων ανά υποτύπο στεφανιαίας νόσου και κατάσταση χειρουργικής διόρθωσης αποτελεί σημαντικό τομέα για μελλοντική έρευνα, ιδιαίτερα για τον εντοπισμό των υποομάδων που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για δυσμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2. Αυτές οι πληροφορίες θα μπορούσαν να συμβάλουν στη διαμόρφωση στοχευμένων προληπτικών στρατηγικών, όπως η προληπτική ανοσοποίηση ή οι έγκαιρες παρεμβάσεις, για τους πιο ευάλωτους.

Πέμπτον, η ανάλυσή μας δεν έλαβε υπόψη την επαναμόλυνση ή τα εμβόλια κατά της COVID-19 κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν αποτελέσματα

όπως η μυοκαρδίτιδα ή η περικαρδίτιδα [18, 55, 56, 57.] Συμπεριλάβαμε τη δοσολογία των εμβολίων COVID-19 και το διάστημα από την τελευταία ανοσοποίηση ως συγχυτικούς παράγοντες για να προσαρμόσουμε εν μέρει αυτές τις μεταβλητές, ώστε οι ομάδες θετικές και αρνητικές για SARS-CoV-2 να είναι πιο συγκρίσιμες, αλλά τα εμβόλια και οι εξετάσεις που διεξήχθησαν εκτός νοσοκομειακών συστημάτων ενδέχεται να μην καταγράφονται με ακρίβεια στο Ηλεκτρονικό Αρχείο Φαρμάκων (ΗΦΥ).

Επιπλέον, οι καρδιαγγειακές διαγνώσεις βασίστηκαν σε κωδικούς ICD ή SNOMED χωρίς επιβεβαίωση από την ανασκόπηση του διαγράμματος, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη ταξινόμηση. Επίσης, η απουσία δεδομένων οικογενειακού ιστορικού στο ηλεκτρονικό μας αρχείο υγείας (ΗΦΥ) περιορίζει την κατανόηση της προδιάθεσης των ασθενών για καρδιαγγειακές παθήσεις λόγω οικογενειακών τάσεων.

Παρόλο που η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται σε παιδιατρικούς πληθυσμούς στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης, τα πρωτόκολλα εξετάσεων και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού διαφέρουν μεταξύ των χωρών. Ενώ οι ορισμοί και το χρονοδιάγραμμα για τις παθήσεις του PASC μπορεί να διαφέρουν, τα ευρήματά μας συμφωνούν με παρόμοιες αναφορές για μεταοξεία καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων μελετών από την Ευρώπη και άλλες περιοχές [14, 40, 41, 58, 59, 60.] Η επικύρωση αυτών των ευρημάτων σε ευρωπαϊκούς ή βρετανικούς πληθυσμούς θα παρείχε σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη γενίκευση των παρατηρούμενων συσχετίσεων και θα βοηθούσε στην αντιμετώπιση των διαφορών στις πρακτικές παροχής υγειονομικής περίθαλψης και επιτήρησης.

Τέλος, ενώ η βάση δεδομένων RECOVER περιλαμβάνει έναν ποικιλόμορφο παιδιατρικό πληθυσμό, ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύει πλήρως όλους τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες. Τα συμμετέχοντα ιδρύματα αντιπροσωπεύουν ένα μείγμα δημόσιων και ιδιωτικών συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Ενώ ορισμένα από αυτά τα ιδρύματα μπορεί να εξυπηρετούν ασφαλισμένα άτομα ή ασθενείς που καταβάλλουν τέλη, πολλά παρέχουν επίσης φροντίδα σε ανασφάλιστους ή υποασφαλισμένους πληθυσμούς μέσω κυβερνητικών προγραμμάτων. Παρόλο που ορισμένα ιδρύματα μπορεί να εξυπηρετούν συγκεκριμένα δημογραφικά στοιχεία ή γεωγραφικές περιοχές, το συνολικό σύνολο δεδομένων αντικατοπτρίζει ένα ευρύ και ετερογενές δείγμα παιδιατρικών ασθενών, που αντιπροσωπεύει διάφορα φυλετικά, εθνοτικά, κοινωνικοοικονομικά και γεωγραφικά υπόβαθρα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να ενσωματώσουν τέτοιες δημογραφικές πληροφορίες για να επιτρέψουν άμεσες συγκρίσεις με τον ευρύτερο πληθυσμό ατόμων κάτω των 21 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Συνοπτικά, αυτή η μελέτη δείχνει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων σε παιδιά μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2, με παρόμοιους κινδύνους να παρατηρούνται σε παιδιά με και χωρίς προϋπάρχουσα συγγενή καρδιοπάθεια. Η επίγνωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών στην μεταοξεία φάση θα βελτιώσει την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτών των παθήσεων.

Μέθοδοι

Ηθική και ένταξη

Η παρούσα μελέτη αποτελεί έρευνα σε ανθρώπους. Η έγκριση του Συμβουλίου Αναθεώρησης του Ινστιτούτου (IRB) ελήφθη βάσει του πρωτοκόλλου #21-08-508 της Συμμαχίας Βιοϊατρικής Έρευνας της Νέας Υόρκης (BRANY). Στο πλαίσιο της διαδικασίας IRB του BRANY, το

πρωτόκολλο έχει αναθεωρηθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ιδρύματος. Το BRANY παραιτήθηκε από την ανάγκη για ενημερωμένη συγκατάθεση του ασθενούς και έγκριση HIPAA.

Πηγές δεδομένων

Αυτή η μελέτη αποτελεί μέρος της χρηματοδοτούμενης από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) Πρωτοβουλίας RECOVER (https://recovercovid.org/), η οποία στοχεύει στη μελέτη των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της COVID-19. Η παιδιατρική ομάδα του RECOVER αντλεί δεδομένα από τα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας (HAY) που παρέχονται από μεγάλα εθνικά δίκτυα υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες, καλύπτοντας περιφερειακές περιοχές σε 41 πολιτείες. Για την ανάλυση αυτή, ελήφθησαν δεδομένα από δεκαεννέα παιδιατρικά νοσοκομεία και ιδρύματα υγείας των ΗΠΑ, τα οποία καλύπτουν συνολικά πάνω από 30 εκατομμύρια ασθενείς κάτω των 21 ετών, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 3 εκατομμυρίων ατόμων κάτω των 21 ετών που έχουν προσβληθεί από την COVID-19. Τα δεδομένα HAY καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα πληροφοριών αλληλεπίδρασης στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που συλλέγονται και αποθηκεύονται τακτικά από τα νοσοκομεία.

Τα ιδρύματα περιλαμβάνουν το Ιατρικό Κέντρο του Νοσοκομείου Παίδων του Σινσινάτι, το Νοσοκομείο Παίδων της Φιλαδέλφειας, το Νοσοκομείο Παίδων του Κολοράντο, το University of Iowa Healthcare, το Νοσοκομείο Παίδων Ann & Robert H. Lurie του Σικάγο, το Πανεπιστήμιο του Μίσιγκαν, το Πανεπιστήμιο του Μιζούρι, το Montefiore, το Ιατρικό Πανεπιστήμιο της Νότιας Καρολίνας, το Νοσοκομείο Παίδων Nationwide, το Σύστημα Υγείας Παίδων Nemours (στο Ντέλαγουερ και τη Φλόριντα), το OCHIN, Inc., το Σύστημα Υγείας Ochsner, το Πανεπιστήμιο Ohio State, το Νοσοκομείο Παίδων του Σιάτλ, το Stanford Children's Health, το Πανεπιστήμιο Temple, το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, το Σαν Φρανσίσκο και το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Vanderbilt. Τα συμμετέχοντα ιδρύματα αντιπροσωπεύουν ένα μείγμα δημόσιων και ιδιωτικών συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Ενώ ορισμένα από αυτά τα ιδρύματα μπορεί να εξυπηρετούν ασφαλισμένα άτομα ή ασθενείς που πληρώνουν τέλη, πολλά παρέχουν επίσης φροντίδα σε ανασφάλιστους ή υποασφαλισμένους πληθυσμούς μέσω κυβερνητικών προγραμμάτων. Αν και ορισμένα ιδρύματα μπορεί να εξυπηρετούν συγκεκριμένα δημογραφικά στοιχεία ή γεωγραφικές περιοχές, το συνολικό σύνολο δεδομένων αντικατοπτρίζει ένα ευρύ και ετερογενές δείγμα παιδιατρικών ασθενών, που αντιπροσωπεύουν διάφορα φυλετικά, εθνοτικά, κοινωνικοοικονομικά και γεωγραφικά υπόβαθρα σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες.

Τα δεδομένα HMY τυποποιήθηκαν στο PCORnet Common Data Model (CDM) και εξήχθησαν από τη βάση δεδομένων RECOVER Έκδοση s10. Περισσότερες λεπτομέρειες είναι διαθέσιμες στην Ενότητα Συμπληρωματικών Υλικών S1 .

Κριτήρια δημιουργίας και επιλογής κοόρτης

Διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη από την 1η Μαρτίου 2020 έως την 1η Σεπτεμβρίου 2023, με περίοδο εισόδου κοόρτης που εκτείνεται από την 1η Μαρτίου 2020 έως τις 6 Μαρτίου 2023, διασφαλίζοντας τουλάχιστον 179 ημέρες παρακολούθησης για την παρατήρηση των μεταοξέων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων.

Στη μελέτη μας, οι τεκμηριωμένες λοιμώξεις από SARS-CoV-2 ορίστηκαν από θετική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), ορολογία, τεστ αντιγόνου ή διαγνώσεις COVID-19 ή διαγνώσεις PASC. Η ημερομηνία αναφοράς για τους ασθενείς με SARS-CoV-2 ορίστηκε είτε ως η παλαιότερη ημερομηνία θετικών τεστ, διαγνώσεις COVID-19 ή 28 ημέρες πριν από τη διάγνωση PASC. Για τους ασθενείς με αρνητικό SARS-CoV-2, απαιτήσαμε όλες οι εξετάσεις να είναι αρνητικές, να μην υπάρχουν ενδείξεις ή διάγνωση COVID-19 ή PASC κατά την περίοδο της μελέτης και τουλάχιστον ένα αρνητικό τεστ COVID-19 εντός της περιόδου εισόδου στην ομάδα σύγκρισης. Η ημερομηνία αναφοράς για την ομάδα σύγκρισης ήταν μια τυχαία επιλεγμένη ημερομηνία από τις αρνητικές τους εξετάσεις για να ευθυγραμμιστεί η κατανομή των ημερομηνιών αναφοράς μεταξύ των δύο ομάδων, ελέγχοντας τις χρονικές επιδράσεις.

Συμπεριλάβαμε ασθενείς κάτω των 21 ετών, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία επίσκεψη σε υγειονομική περίθαλψη εντός της αρχικής περιόδου, η οποία ορίζεται από 24 μήνες έως 7 ημέρες πριν από την ημερομηνία αναφοράς, και τουλάχιστον μία συνάντηση εντός της περιόδου παρακολούθησης, η οποία ορίζεται από 28 έως 179 ημέρες μετά την ημερομηνία αναφοράς, με ορισμένα ιδρύματα, για να διασφαλίσουμε την ενεργό αλληλεπίδραση με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και την επαρκή παρακολούθηση για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μετά την οξεία φάση.

Ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με MIS-C, νόσο Kawasaki, ΧΝΝ ή ΤΕΣ αποκλείστηκαν [61, 62, 63, 64, 65, 66.] Παρόλο που το MIS-C θεωρείται PASC, δεν συμπεριλήφθηκε στα μεταοξέα καρδιαγγειακά αποτελέσματα αυτής της μελέτης για δύο λόγους: τα παιδιά με MIS-C μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με ελάχιστες μεταοξεία καρδιακές επιπτώσεις [67] , και το MIS-C έχει μελετηθεί και συνεχίζει να μελετάται εκτενώς με σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης τον τελευταίο χρόνο [68] .

Ορισμός της ΣΝ

Σε αυτήν τη μελέτη, συμπεριλάβαμε μια σειρά από τύπους ΣΝ, όπως: στένωση αορτικής βαλβίδας (AVS), μεσοκολπικό έλλειμμα (ASD), κολποκοιλιακό έλλειμμα μεσοκοιλιακού ελλείμματος, διγλώχινα αορτική βαλβίδα, στένωση ισθμού της αορτής (CoA), δεξτρομεταφορά των μεγάλων αρτηριών, διπλή έξοδος δεξιάς κοιλίας, ανωμαλία Ebstein, υποπλαστικό σύνδρομο αριστερής καρδιάς, διακοπτόμενο αορτικό τόξο, μιτροειδής ανεπάρκεια, στένωση μιτροειδούς, ανοικτός αρτηριακός πόρος (PDA), πνευμονική ατρησία, στένωση πνευμονικής βαλβίδας, τετραλογία Fallot, ολική ανώμαλη πνευμονική φλεβική σύνδεση (TAPVC), ολική ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή (TAPVR), τριγλώχινα ατρησία, αρτηριακός κορμός, μεσοκοιλιακό έλλειμμα (VSD). Λεπτομέρειες για τα σύνολα κωδικών και ο πίνακας κινδύνου που περιγράφει λεπτομερώς την ανάλυση των τύπων ΣΝ είναι διαθέσιμοι στους Πίνακες S1 - S2 .

Ορισμός καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων

Εντοπίσαμε 18 μεταοξεία καρδιαγγειακά αποτελέσματα για τη μελέτη μας, όπως υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες, κολπικό πτερυγισμό, πρόωρες κολπικές ή κοιλιακές συσπάσεις, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή, καρδιογενές σοκ, πνευμονική εμβολή, βαθιά φλεβική θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα, θρομβοεμβολή, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και συγκοπή. Αυτά τα αποτελέσματα

αξιολογήθηκαν κατά την περίοδο παρακολούθησης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό της συγκεκριμένης πάθησης κατά την αρχική περίοδο.

Ομαδοποιήσαμε επίσης τα σχετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών (κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες, κολπικό πτερυγισμό και πρόωρες κολπικές ή κοιλιακές συσπάσεις), της φλεγμονώδους καρδιοπάθειας (περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα), άλλων καρδιακών διαταραχών (καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανακοπή και καρδιογενές σοκ), θρομβωτικών διαταραχών (πνευμονική εμβολή, βαθιά φλεβική θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα και θρομβοεμβολή), καρδιαγγειακών συμπτωμάτων (πόνος στο στήθος, αίσθημα παλμών και συγκοπή) και οποιουδήποτε καρδιαγγειακού αποτελέσματος (οποιαδήποτε περιστατική καρδιαγγειακή πάθηση που μελετήθηκε).

Τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα που αναλύθηκαν σε αυτή τη μελέτη προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας επικυρωμένους διαγνωστικούς κωδικούς (ICD-10-CM, ICD-10, ICD-9-CM και SNOMED) που εφαρμόστηκαν σε 19 ιδρύματα χρησιμοποιώντας το PCORnet Common Data Model (CDM) [69](), [70](), [71.]() Τα δεδομένα EHR σε αυτή τη μελέτη καταχωρήθηκαν κυρίως από γιατρούς και παρόχους υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της συνήθους κλινικής φροντίδας. Δεν χρησιμοποιήθηκαν καταχωρήσεις ελεύθερου κειμένου για τον εντοπισμό καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων σε αυτή τη μελέτη. Όλα τα αποτελέσματα προέκυψαν απευθείας από αυτούς τους επικυρωμένους διαγνωστικούς κωδικούς που αποθηκεύτηκαν στα συστήματα EHR. Χρησιμοποιήσαμε επικυρωμένους διαγνωστικούς κωδικούς που επιβεβαιώθηκαν από δύο παιδίατρους με πιστοποίηση (DT, CF), με λεπτομέρειες για τα σύνολα κωδικών διαθέσιμες στον Πίνακα Συμπληρωματικών Υλικών [S1]() .

Συνμεταβλητές

Εξετάσαμε ένα λεπτομερές σύνολο χαρακτηριστικών των ασθενών ως μετρούμενους συγχυτικούς παράγοντες που συλλέχθηκαν πριν από την εισαγωγή στην ομάδα, οι οποίοι θα προσαρμοστούν μέσω της διαστρωμάτωσης της βαθμολογίας προδιάθεσης [29]() για την εξισορρόπηση των ομάδων σύγκρισης. Αυτοί περιελάμβαναν δημογραφικούς παράγοντες, όπως η ηλικία κατά την ημερομηνία καταγραφής, το φύλο (γυναίκα, άνδρας) και η φυλή/εθνικότητα (NHW, NHB, Ισπανόφωνοι, AAPI, Πολλαπλοί, Άλλοι/Άγνωστοι)· κλινικούς παράγοντες, όπως η κατάσταση της παχυσαρκίας, ένας δείκτης χρόνιας πάθησης που ορίζεται από τον Αλγόριθμο Παιδιατρικής Πολυπλοκότητας [28]() (PMCA, χωρίς χρόνια πάθηση, μη σύνθετη χρόνια πάθηση, σύνθετη χρόνια πάθηση) και μια λίστα προϋπαρχουσών χρόνιων παθήσεων [8](), [72]() · παράγοντες χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης που συλλέχθηκαν 24 μήνες έως 7 ημέρες πριν από την ημερομηνία καταγραφής, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των επισκέψεων νοσηλείας, των επισκέψεων εξωτερικών ασθενών, των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ), των μοναδικών φαρμάκων και των αρνητικών τεστ COVID-19 (0, 1, 2, ≥3)· πληροφορίες για το εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένης της δοσολογίας του εμβολίου COVID-19 πριν από την ημερομηνία αναφοράς (0, 1, ≥2) και του διαστήματος από την τελευταία ανοσοποίηση κατά της COVID-19 (χωρίς εμβόλιο, <4 μήνες, ≥4 μήνες)· έτος-μήνας εισόδου στην ομάδα (από Μάρτιο 2020 έως Μάρτιο 2023)· δείκτες από τους 19 ιστότοπους που συνεισφέρουν δεδομένα.

Στατιστική ανάλυση

Υπολογίσαμε τη συχνότητα εμφάνισης μεταοξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ομάδες θετικές και αρνητικές για SARS-CoV-2, στρωματοποιημένες ανά κατάσταση στεφανιαίας νόσου. Για κάθε έκβαση, τα ποσοστά επίπτωσης υπολογίστηκαν διαιρώντας τα νέα κρούσματα κατά την περίοδο παρακολούθησης με τον συνολικό αριθμό ασθενών, εξαιρουμένων εκείνων με το συγκεκριμένο αποτέλεσμα κατά την έναρξη.

Παρουσιάσαμε κατανομές βαθμολογιών προτίμησης - έναν μετασχηματισμό των βαθμολογιών προδιάθεσης που λαμβάνει υπόψη τις διαφορές επιπολασμού μεταξύ των πληθυσμών - για να αξιολογήσουμε την εμπειρική ισορροπία [32,33.] Οι βαθμολογίες προτίμησης, σε αντίθεση με τις παραδοσιακές βαθμολογίες προδιάθεσης, μετρούν τη σχετική πιθανότητα έκθεσης έναντι της μη έκθεσης και προσαρμόζονται για διαφορές στην επιπολασμό έκθεσης. Η εμπειρική ισορροπία επιτυγχάνεται για ασθενείς θετικούς και αρνητικούς στον SARS-CoV-2 όταν η πλειονότητα των ατόμων και στις δύο ομάδες έχει βαθμολογίες προτίμησης που κυμαίνονται από 0,3 έως 0,7, υποδεικνύοντας σημαντική επικάλυψη στα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης [29,32.] Αυτή η επικάλυψη υποστηρίζει έγκυρη αιτιώδη συμπερασματολογία διασφαλίζοντας ότι γίνονται συγκρίσεις εντός περιοχών των δεδομένων με επαρκή αναπαράσταση.

Για να μετριάσουμε τις επιπτώσεις της σύγχυσης, χρησιμοποιήσαμε τη διαστρωμάτωση της βαθμολογίας προδιάθεσης [29,30,31] για να προσαρμόσουμε έναν μεγάλο αριθμό μετρούμενων συγχυτικών παραγόντων που συλλέχθηκαν πριν από την ημερομηνία καταγραφής. Προσαρμόσαμε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης παλινδρομώντας τη μεταβλητή απόκρισης, την κατάσταση μόλυνσης από SARS-CoV-2, σε συνμεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών, κλινικών και παραγόντων χρήσης υγειονομικής περίθαλψης, όπως αναφέρονται στις μεταβλητές της μελέτης. Οι προβλεπόμενες πιθανότητες από το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης δίνουν τη Συνολική Βαθμολογία (PS) για κάθε ασθενή, που αντιπροσωπεύει την πιθανότητα να ανήκει στην ομάδα θετικών για SARS-CoV-2 δεδομένων των παρατηρούμενων συνμεταβλητών. Ο πληθυσμός στη συνέχεια διαστρωματώθηκε σε πέντε ισομεγέθη στρώματα (πεντημόρια) με βάση την κατανομή των βαθμολογιών προδιάθεσης. Κάθε στρώμα αντιπροσώπευε ένα ξεχωριστό επίπεδο κινδύνου για θετικότητα στον SARS-CoV-2, δημιουργώντας πιο συγκρίσιμες ομάδες μεταξύ των στρωμάτων. Μετά τη διαστρωμάτωση, αξιολογήσαμε την τυποποιημένη μέση διαφορά (SMD) κάθε συνμεταβλητής μεταξύ των θετικών και αρνητικών ασθενών για SARS-CoV-2, με SMD 0,1 ή λιγότερο να υποδεικνύει αποδεκτή ισορροπία [29,73] .

Εντός κάθε στρώματος, ο RR υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα τροποποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Poisson για δυαδικά αποτελέσματα [74.] Για να συνδυαστούν οι εκτιμήσεις μεταξύ των στρωμάτων, εφαρμόστηκε ένας σταθμισμένος μέσος όρος, όπου τα βάρη ήταν ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων σε κάθε στρώμα. Αυτή η προσέγγιση διασφαλίζει ότι ο συνδυασμένος RR αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την κατανομή του πληθυσμού. Ο RR είναι ένα πτυσσόμενο μέτρο, που σημαίνει ότι το μέτρο συσχέτισης που εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες παραμένει συνεπές με το οριακό μέτρο που έχει συμπτυχθεί σε όλα τα στρώματα, κάτι που είναι κρίσιμο για την ακριβή ερμηνεία στην κλινική έρευνα [45,46] .

Διεξήγαμε μια ανάλυση στρωματοποιημένη κατά ανοσοποιητική κατάσταση (ανοσοκατεσταλμένοι έναντι μη) τόσο στις ομάδες με στεφανιαία νόσο (CHD) όσο και στις ομάδες χωρίς στεφανιαία νόσο (CHD). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων σε διάφορους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες, όπως η ηλικία (0–4, 5–11, 12–20 έτη), η φυλή/εθνικότητα (NHW, NHB, Ισπανόφωνοι), το φύλο (άνδρες και γυναίκες), η κατάσταση παχυσαρκίας (παχύσαρκοι και μη παχύσαρκοι), η σοβαρότητα της οξείας COVID-19 [75] («μη

σοβαρή» συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών και ήπιων, «σοβαρή» συμπεριλαμβανομένων των μέτριων και σοβαρών) και τα εκτιμώμενα χρονικά πλαίσια που αντιστοιχούν στις κυρίαρχες παραλλαγές του ιού (pre-Delta, Delta, Omicron). Συγκεκριμένα, η παραλλαγή pre-Delta κάλυψε την περίοδο από 1 Μαρτίου 2021 έως 30 Ιουνίου 2021. Η παραλλαγή Delta από 1 Ιουλίου 2021 έως 31 Δεκεμβρίου 2021. και Omicron από την 1η Ιανουαρίου 2022 έως τις 6 Μαρτίου 2023, με ελάχιστη παρακολούθηση 179 ημερών για την παρατήρηση των αποτελεσμάτων του PASC [76] .

Ανάλυση ευαισθησίας

Διεξήγαμε εκτεταμένες αναλύσεις ευαισθησίας για να εξετάσουμε την αξιοπιστία των ευρημάτων μας. Αξιολογήσαμε τον θάνατο ως έκβαση στην Ενότητα S4 . Ενώ ο θάνατος είναι ένα σημαντικό καρδιακό έκβαση, ευτυχώς είναι σπάνιος στον παιδιατρικό πληθυσμό. Πραγματοποιήθηκαν πειράματα αποτελεσμάτων αρνητικού ελέγχου [29] , [47] , [48] για τη βαθμονόμηση της υπολειμματικής μεροληψίας της μελέτης από μη μετρημένους συγχυτικούς παράγοντες και συστηματικές πηγές, στα οποία η μηδενική υπόθεση μηδενικής επίδρασης θεωρήθηκε αληθής χρησιμοποιώντας μια λίστα 36 αποτελεσμάτων αρνητικού ελέγχου που προσδιορίστηκαν από δύο παιδίατρους με πιστοποίηση από το συμβούλιο (DT, CF). Η εμπειρική μηδενική κατανομή και οι βαθμονομημένοι κίνδυνοι αναφέρθηκαν στην Ενότητα S5 των Συμπληρωματικών Υλικών . Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν αποκλειστικά με βάση τη διάγνωση PASC (Ενότητα S6) ή εκείνοι χωρίς καρδιαγγειακά αποτελέσματα εντός της αρχικής περιόδου (Ενότητα S7) εξαιρέθηκαν από πρόσθετες αναλύσεις για να εξεταστεί η επίδραση της πιθανής μεροληψίας επιλογής και των διαφορών κατά την αρχική περίοδο. Δεδομένης της περιορισμένης διαθεσιμότητας δοκιμών για SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος COVID-19 (Μάρτιος έως Μάιος 2020), διεξήγαμε αναλύσεις εξαιρώντας ασθενείς των οποίων οι ημερομηνίες ευρετηρίου εμπίπτουν εντός αυτής της περιόδου (Ενότητα S8). Επιπλέον, εξαιρέσαμε δεδομένα από την περιοχή L όπου ο πληθυσμός είναι περικομμένος σε επίπεδο περιπατητικών ασθενών (Ενότητα S9), για να αξιολογήσουμε εάν οι διαφορές στη συλλογή δεδομένων επηρέασαν τα ευρήματα. Για να αντιμετωπίσουμε την πιθανότητα τα παρατηρούμενα συμπτώματα ή οι εκδηλώσεις που αποδίδονται στο PASC να επικαλύπτονται με εκείνα από άλλες αναπνευστικές λοιμώξεις, συγκρίναμε επίσης τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από λοιμώξεις από SARS-CoV-2 με εκείνα μετά από λοιμώξεις από γρίπη ή RSV (Ενότητα S10). Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το R έκδοση 4.0.2. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε τιμή $p < 0,05$ (αμφίπλευρη).

Σύνοψη αναφοράς

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό της έρευνας είναι διαθέσιμες στην Περίληψη Αναφοράς του Χαρτοφυλακίου της Φύσης που συνδέεται με αυτό το άρθρο.

Διαθεσιμότητα δεδομένων

Τα αποτελέσματα που αναφέρονται σε αυτήν τη μελέτη βασίζονται σε λεπτομερή δεδομένα ασθενών σε ατομικό επίπεδο που συγκεντρώθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος RECOVER. Λόγω του υψηλού κινδύνου επαναταυτοποίησης με βάση τον αριθμό των μοναδικών μοτίβων στα δεδομένα, οι κανονισμοί περί απορρήτου των ασθενών μας απαγορεύουν να δημοσιεύσουμε τα δεδομένα. Τα δεδομένα διατηρούνται σε ασφαλή χώρο, με την πρόσβαση να διαχειρίζεται το

κέντρο συντονισμού του προγράμματος, ώστε να διατηρείται η συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις και τις απαιτήσεις του προγράμματος. Παρακαλούμε απευθύνετε αιτήματα για πρόσβαση στα δεδομένα, είτε για την αναπαραγωγή του έργου που αναφέρεται εδώ είτε για άλλους σκοπούς, στο Παιδιατρικό Συντονιστικό Κέντρο RECOVER EHR (recover@chop.edu).

Διαθεσιμότητα κωδικού

Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση σε αυτήν τη μελέτη είναι διαθέσιμος και είναι προσβάσιμος σε ένα δημόσιο αποθετήριο στη διεύθυνση https://doi.org/10.24433/CO.5543902.v1 .

Αναφορές

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. *Ορισμός κλινικής περίπτωσης για την κατάσταση μετά από COVID-19 με βάση μια συναίνεση Delphi* (ΠΟΥ, 2021).

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Ορισμός κλινικού περιστατικού για την κατάσταση μετά από COVID-19 σε παιδιά και εφήβους με βάση την ομοφωνία των ειδικών (ΠΟΥ, 2023).

Shah, W., Hillman, T., Playford, ED & Hishmeh, L. Διαχείριση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του covid-19: σύνοψη των ταχέων κατευθυντήριων γραμμών NICE, SIGN και RCGP. *BMJ* **372** , n136 (2021).

Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH). *Τι είναι η μακροχρόνια COVID; Οικοδομώντας την κατανόησή μας σχετικά με την ανάρρωση* . https://recovercovid.org/long-covid (NIH, 2024).

Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC). *Μακροχρόνιες καταστάσεις COVID ή μετά από COVID* . https://www.cdc.gov/covid/long-term-effects/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html (Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), 2023).

EpiCore. *Λήψη μακροχρόνιου ορισμού COVID μέσω του EpiCore* . https://endingpandemics.org/wp-content/uploads/2023/03/EPICORE-Long-Covid-Definitions-NASEM-2023-4.pdf (EpiCore, 2023).

Al-Aly, Z, Xie, Y & Bowe, B Χαρακτηρισμός υψηλών διαστάσεων των μεταοξέων επιπτώσεων της COVID-19. *Nature* **594** , 259–264 (2021).

Rao, S. et al. Κλινικά χαρακτηριστικά και επιβάρυνση των μεταοξέων επιπτώσεων της λοίμωξης από SARS-CoV-2 σε παιδιά και εφήβους. *JAMA Pediatr.* **176** , 1000–1009 (2022).

Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. & Al-Aly, Z. Μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά αποτελέσματα της COVID-19. *Nat. Med.* **28** , 583–590 (2022).

Ayoubkhani, D. et al. Σύνδρομο μετά από covid σε άτομα που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με covid-19: αναδρομική μελέτη κοόρτης. *BMJ* **372** , n693 (2021).

Daugherty, SE et al. Κίνδυνος κλινικών επιπτώσεων μετά την οξεία φάση της λοίμωξης από SARS-CoV-2: αναδρομική μελέτη κοόρτης. *BMJ* **373** , n1098 (2021).

Carfì, A., Bernabei, R. & Landi, F. Επίμονα συμπτώματα σε ασθενείς μετά από οξεία COVID-19. *JAMA* **324** , 603–605 (2020).

Huang, C. et al. Συνέπειες της COVID-19 σε ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο σε διάστημα 6 μηνών: μια μελέτη κοόρτης. *Lancet* **397** , 220–232 (2021).

Raman, B., Bluemke, DA, Lüscher, TF & Neubauer, S. Long COVID: μεταοξεία επακόλουθα της COVID-19 με καρδιαγγειακή εστίαση. *Eur. Heart J.* **43** , 1157–1172 (2022).

Wang, W., Wang, C.-Y., Wang, S.-I. & Wei, JC-C. Μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε επιζώντες COVID-19 μεταξύ μη εμβολιασμένου πληθυσμού: μια αναδρομική μελέτη κοόρτης από τα συνεργατικά δίκτυα TriNetX των ΗΠΑ. *eClinicalMedicine* **53** , 101619 (2022).

Lim, JT et al. Μακροχρόνιες καρδιαγγειακές, εγκεφαλοαγγειακές και άλλες θρομβωτικές επιπλοκές σε επιζώντες COVID-19: μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. *Clin. Infect. Dis.* **78** , 70–79 (2024).

Rao, S. et al. Μεταοξεία επακόλουθα του SARS-CoV-2 σε παιδιά. *Pediatrics* **153** , e2023062570 (2024).

Block, JP et al. Καρδιακές επιπλοκές μετά από λοίμωξη SARS-CoV-2 και εμβολιασμό mRNA COVID-19—PCORnet, Ηνωμένες Πολιτείες, Ιανουάριος 2021–Ιανουάριος 2022. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **71** , 517 (2022).

Abi Nassif, T. et al. Καρδιακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με COVID-19: με επίκεντρο τον παιδιατρικό πληθυσμό. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2021** , 5518979 (2021).

Chakraborty, A. et al. Μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά αποτελέσματα του πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου σε παιδιά που σχετίζονται με COVID-19 χρησιμοποιώντας αλγόριθμο που βασίζεται σε ίδρυμα. *Pediatr. Cardiol.* **44** , 367–380 (2023).

Wu, Q. et al. Αποτελεσματικότητα του BNT162b2 σε πραγματικές συνθήκες έναντι λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών σε παιδιά και εφήβους. *Ann. Intern. Med.* **177** , 165–176 (2024).

Liu, PP, Blet, A., Smyth, D. & Li, H. Η επιστήμη που διέπει την COVID-19: επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. *Circulation* **142** , 68–78 (2020).

Bozkurt, B. et al. 2022 Βασικά στοιχεία δεδομένων AHA/ACC και ορισμοί για καρδιαγγειακές και μη καρδιαγγειακές επιπλοκές της COVID-19: έκθεση της Ομάδας Εργασίας του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για τα Κλινικά Πρότυπα Δεδομένων. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **15** , e000111 (2022).

Van Der Bom, T. et al. Η μεταβαλλόμενη επιδημιολογία των συγγενών καρδιοπαθειών. *Nat. Rev. Cardiol.* **8** , 50–60 (2011).

Razzaghi, H. et al. Αποτελεσματικότητα εμβολίου κατά της μακροχρόνιας COVID σε παιδιά. *Pediatrics* **153** , e2023064446 (2024).

Zhou, T. et al. Δείκτης Μάζας Σώματος και Μεταοξεία Επιπτώσεις της Λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 σε Παιδιά και Νέους Ενήλικες. *JAMA Netw. Open* **7** , e2441970–e2441970 (2024).

Wu, Q. et al. Μελέτη αποτελεσματικότητας και αιτιώδους διαμεσολάβησης σε πραγματικό κόσμο του BNT162b2 σε μακροχρόνιους κινδύνους COVID σε παιδιά και εφήβους. *EClinicalMedicine* **79** , 102962 (2025).

Simon, TD, Haaland, W., Hawley, K., Lambka, K. & Mangione-Smith, R. Ανάπτυξη και επικύρωση του Αλγορίθμου Παιδιατρικής Ιατρικής Πολυπλοκότητας (PMCA) έκδοση 3.0. *Acad. Pediatr.* **18** , 577–580 (2018).

Suchard, MA et al. Ολοκληρωμένη συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής: μια συστηματική, πολυεθνική, μεγάλης κλίμακας ανάλυση. *Lancet* **394** , 1816–1826 (2019).

Austin, PC Εισαγωγή στις μεθόδους βαθμολογίας προδιάθεσης για τη μείωση των επιπτώσεων της σύγχυσης σε παρατηρησιακές μελέτες. *Multivar. Behav. Res.* **46** , 399–424 (2011).

Amoah, J. et al. Σύγκριση μεθόδων βαθμολογίας τάσης έναντι της παραδοσιακής ανάλυσης παλινδρόμησης για την αξιολόγηση δεδομένων παρατήρησης: μια μελέτη περίπτωσης που αξιολογεί τη θεραπεία λοιμώξεων από αρνητικά κατά Gram βακτήρια στο αίμα. *Clin. Infect. Dis.* **71** , e497–e505 (2020).

Walker, AM et al. Ένα εργαλείο για την αξιολόγηση της σκοπιμότητας της συγκριτικής έρευνας αποτελεσματικότητας. *Comp. Eff. Res.* **3** , 11–20 (2013).

Schuemie, M., Madigan, D., Suchard M. & Ryan P. Εκτίμηση σε επίπεδο πληθυσμού. στο *The Book of OHDSI* , CH.
12. https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/PopulationLevelEstimation.html (GitHub, 2021).

Murk, W. et al. Ανάλυση επιπλοκών COVID-19 σε ολόκληρη τη διάγνωση: μια μελέτη διασταύρωσης έκθεσης. *CMAJ* **193** , E10–E18 (2021).

Boehmer, TK et al. Συσχέτιση μεταξύ COVID-19 και μυοκαρδίτιδας χρησιμοποιώντας διοικητικά δεδομένα νοσοκομείων—Ηνωμένες Πολιτείες, Μάρτιος 2020–Ιανουάριος 2021. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **70** , 1228 (2021).

Barda, N. et al. Ασφάλεια του εμβολίου BNT162b2 mRNA Covid-19 σε εθνικό περιβάλλον. *N. Engl. J. Med.* **385** , 1078–1090 (2021).

Rathore, SS et al. Μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με τη νόσο Covid-19: μια συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων αναφορών περιστατικών και σειρών περιστατικών. *Int J. Clin. Pr.* **75** , e14470 (2021).

Alsaied, T. et al. Ανασκόπηση της καρδιακής εμπλοκής στο πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά. *Circulation* **143** , 78–88 (2021).

Tanni, SE, Tonon, CR, Gatto, M., Mota, GAF & Okoshi, MP Σύνδρομο μετά από COVID-19: Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. *Int J. Cardiol.* **369** , 80 (2022).

Lee, CCE et al. Καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με την COVID-19. *Diseases* **9** , 47 (2021).

Bisaccia, G. et al. Μετα-οξεία επακόλουθα της COVID-19 και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος: τι γνωρίζουμε; *J. Cardiovasc Dev. Dis.* **8** , 156 (2021).

Xie, Y., Choi, T. & Al-Aly, Z. Μεταοξεία επακόλουθα της λοίμωξης από SARS-CoV-2 στις εποχές προ-δέλτα, δέλτα και όμικρον. *N. Engl. J. Med.* **391** , 515–525 (2024).

Ballouz, T. et al. Κατάσταση μετά από COVID-19 μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 Wildtype, Delta και Omicron και προηγούμενο εμβολιασμό: συγκεντρωτική ανάλυση δύο πληθυσμιακών ομάδων. *PLoS ONE* **18** , e0281429 (2023).

Hyams, C. et al. Σοβαρότητα της λοίμωξης από SARS-CoV-2 Όμικρον (B. 1.1. 529) και Δέλτα (B. 1.617.2) σε νοσηλευόμενους ενήλικες: μια προοπτική μελέτη κοόρτης στο Μπρίστολ, Ηνωμένο Βασίλειο. *Lancet Reg. Health–Eur.* **25** , 100556 (2023).

Greenland, S., Pearl, J. & Robins, JM Σύγχυση και συμπτύξιμο στην αιτιώδη συμπερασματολογία. *Stat. Sci.* **14** , 29–46 (1999).

Whitcomb, BW & Naimi, AI Ορισμός, ποσοτικοποίηση και ερμηνεία της «μη-συμπτυσσόμενης ικανότητας» σε επιδημιολογικές μελέτες μέτρων «αποτελέσματος». *Am. J. Epidemiol.* **190** , 697–700 (2021).

Schuemie, MJ, Hripcsak, G., Ryan, PB, Madigan, D. & Suchard, MA Εμπειρική βαθμονόμηση διαστήματος εμπιστοσύνης για μελέτες εκτίμησης επιδράσεων σε επίπεδο πληθυσμού σε δεδομένα παρατήρησης υγειονομικής περίθαλψης. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **115** , 2571–2577 (2018).

Schuemie, MJ, Ryan, PB, DuMouchel, W., Suchard, MA & Madigan, D. Ερμηνεία παρατηρησιακών μελετών: γιατί απαιτείται εμπειρική βαθμονόμηση για τη διόρθωση των τιμών *p* . *Stat. Med* **33** , 209–218 (2014).

Chowdhury, D. et al. Επιστροφή στην δραστηριότητα μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2: καρδιακή κάθαρση για παιδιά και εφήβους. *Sports Health* **14** , 460–465 (2022).

Daniels, CJ et al. Επιπολασμός κλινικής και υποκλινικής μυοκαρδίτιδας σε αθλητές αγώνων με πρόσφατη λοίμωξη από SARS-CoV-2: αποτελέσματα από το καρδιολογικό μητρώο των δέκα μεγαλύτερων επιστημονικών περιοδικών COVID-19. *JAMA Cardiol.* **6** , 1078–1087 (2021).

Davis, HE, McCorkell, L., Vogel, JM & Topol, EJ Long COVID: κύρια ευρήματα, μηχανισμοί και συστάσεις. *Nat. Rev. Microbiol* **21** , 133–146 (2023).

Chen, Y., Wang, J., Chubak, J. & Hubbard, RA Διόγκωση των ποσοστών σφάλματος τύπου I λόγω διαφορικής λανθασμένης ταξινόμησης σε αποτελέσματα που προέρχονται από EHR: εμπειρική απεικόνιση χρησιμοποιώντας υποτροπή καρκίνου του μαστού. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **28** , 264–268 (2019).

Duan, R. et al. Μια εμπειρική μελέτη για τις επιπτώσεις των σφαλμάτων μέτρησης σε μελέτες συσχέτισης που βασίζονται σε Ηλεκτρονικά Αρχεία Φαρμάκων (ΗΦΦ). στο *AMIA Annual Symposium Proceedings* , Τόμος 2016, 1764–1773 (American Medical Informatics Association, 2016).

Asch, DA et al. Διακύμανση στα ποσοστά θνησιμότητας στα νοσοκομεία των ΗΠΑ για ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 κατά τους πρώτους 6 μήνες της πανδημίας. JAMA Intern. Med. **181** , 471–478 (2021).

Truong, DT et al. Κλινικά ύποπτη μυοκαρδίτιδα χρονικά σχετιζόμενη με τον εμβολιασμό κατά της COVID-19 σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες: ύποπτη μυοκαρδίτιδα μετά από εμβολιασμό κατά της COVID-19. *Circulation* **145** , 345–356 (2022).

Kohli, U. et al. Μυοπερικαρδίτιδα που σχετίζεται με το εμβόλιο λόγω mRNA της νόσου του κορονοϊού 2019 σε εφήβους: μια ερευνητική μελέτη. *J. Pediatr.* **243** , 208–213 (2022).

Stowe, J., Miller, E., Andrews, N. & Whitaker, HJ Κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας μετά από αναμνηστικό εμβόλιο mRNA COVID-19 και μετά από COVID-19 σε άτομα με και

χωρίς προηγούμενη λοίμωξη από SARS-CoV-2: μια αυτοελεγχόμενη ανάλυση σειράς περιστατικών στην Αγγλία. *PLoS Med* **20** , e1004245 (2023).

Sabatino, J. et al. Μεσοπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες κολποκοιλιακές λειτουργικές αλλαγές σε παιδιά μετά την ανάρρωση από COVID-19. *J. Clin. Med* **12** , 186 (2022).

Ortega-Paz, L. et al. Καρδιαγγειακά αποτελέσματα ενός έτους μετά από νόσο κορονοϊού 2019: Το καρδιαγγειακό μητρώο COVID-19. *PLoS ONE* **17** , e0279333 (2022).

Radtke, T., Ulyte, A., Puhan, MA & Kriemler, S. Μακροχρόνια συμπτώματα μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 σε παιδιά και εφήβους. *JAMA* **326** , 869–871 (2021).

Chavers, BM, Li, S., Collins, AJ & Herzog, CA Καρδιαγγειακή νόσος σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση. *Kidney Int.* **62** , 648–653 (2002).

Sharma, C. et al. Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά και νόσος Kawasaki: μια κριτική σύγκριση. *Nat. Rev. Rheumatol.* **17** , 731–748 (2021).

Harahsheh, AS et al. Νόσος Kawasaki την εποχή της COVID-19 και της MIS-C: το Διεθνές Μητρώο Νόσου Kawasaki. *Can. J. Cardiol.* **40** , 58–72 (2024).

Peco-Antić, A. & Paripović, D. Νεφρική υπέρταση και καρδιαγγειακή διαταραχή σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο. *Srp. Arh. Celok. Lek.* **142** , 113–117 (2014).

Weaver, DJ & Mitsnefes, M. Καρδιαγγειακή νόσος σε παιδιά και εφήβους με χρόνια νεφρική νόσο. στο *Seminars in Nephrology,* Τόμος 38, 559–569 (Elsevier, 2018).

Pawar, SM Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά και εφήβους που σχετίζεται χρονικά με την COVID-19. *GFNPSS-Int J. Multidiscip. Res* **1** , 97–102 (2020).

Matsubara, D. et al. Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε παιδιατρικό πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο που σχετίζεται με COVID-19 στις Ηνωμένες Πολιτείες. *J. Am. Coll. Cardiol.* **76** , 1947–1961 (2020).

Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. COVID Data Tracker. Ατλάντα, Τζόρτζια: Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ, CDC. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker (2023).

Forrest, CB et al. PEDSnet: ένα εθνικό σύστημα παιδιατρικής μάθησης. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **21** , 602–606 (2014).

Κοινό Μοντέλο Δεδομένων PCORnet. https://pcornet.org/data/common-data-model/ .

Κοινό Μοντέλο Δεδομένων PEDSnet. https://pedsnet.org/data/pedsnet-common-data-model/ .

Woodruff, RC et al. Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή COVID-19 σε παιδιά. *Pediatrics* **149** , e2021053418 (2022).

Austin, PC Διαγνωστικά ισορροπίας για τη σύγκριση της κατανομής των βασικών συνμεταβλητών μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε δείγματα αντιστοιχισμένα με βαθμολογία προδιάθεσης. *Stat. Med.* **28** , 3083–3107 (2009).

Zou, G. Μια τροποποιημένη προσέγγιση παλινδρόμησης Poisson σε προοπτικές μελέτες με δυαδικά δεδομένα. *Am. J. Epidemiol.* **159** , 702–706 (2004).

Forrest, CB et al. Σοβαρότητα της οξείας COVID-19 σε παιδιά <18 ετών από τον Μάρτιο του 2020 έως τον Δεκέμβριο του 2021. *Pediatrics* **149** , e2021055765 (2022).

GISAID, μέσω CoVariants.org—επεξεργασμένο από το Our World in Data. https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-area?time=earliest..2023-03-06&country=~USA (2024).

Ευχαριστίες

Αυτή η μελέτη αποτελεί μέρος της Πρωτοβουλίας NIH Researching COVID to Enhance Recovery (RECOVER), η οποία επιδιώκει να κατανοήσει, να θεραπεύσει και να αποτρέψει τις μεταοξείς συνέπειες της λοίμωξης από SARS-CoV-2 (PASC). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το RECOVER, επισκεφθείτε τη διεύθυνση https://recovercovid.org/ . Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την Εθνική Ομάδα Συμμετοχής της Κοινότητας (NCEG), όλους τους ασθενείς, τους φροντιστές και τους εκπροσώπους της κοινότητας, καθώς και όλους τους συμμετέχοντες που εγγράφηκαν στην Πρωτοβουλία RECOVER. Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους εκπροσώπους ασθενών Megan Carmilani, Nick Guthe και Leah Baucom για τις χρήσιμες

προτάσεις και τα σχόλιά τους. Αυτό το έργο υποστηρίχθηκε εν μέρει από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (OT2HL161847-01, YC). Η προσπάθεια του YC έχει επίσης υποστηριχθεί εν μέρει από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (1R01LM014344, 1R01AG077820, R01LM012607, R01AI130460, R01AG073435, R56AG074604, R01LM013519, R56AG069880, U01TR003709, RF1AG077820, R21AI167418, R21EY034179) και τα Βραβεία Προγράμματος Έργων του Ινστιτούτου Έρευνας Αποτελεσμάτων με επίκεντρο τον ασθενή (PCORI) (ME-2019C3-18315 και ME-2018C3-14899). Το περιεχόμενο αυτό αποτελεί αποκλειστική ευθύνη των συγγραφέων και δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητα τις επίσημες απόψεις της Πρωτοβουλίας RECOVER, των NIH, του PCORI, του Διοικητικού Συμβουλίου τους ή της Επιτροπής Μεθοδολογίας.

Πληροφορίες συγγραφέα

Οι συγγραφείς αυτοί συνέβαλαν εξίσου: Christopher B. Forrest, Yong Chen.

Συγγραφείς και Συνεργασίες

Κέντρο για την Τεχνητή Νοημοσύνη και τη Σύνθεση Αποδεικτικών Στοιχείων Υγείας (CHASE), Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια, Φιλαδέλφεια, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ
Bingyu Zhang, Ting Zhou, Dazheng Zhang, Yuqing Lei, Jiajie Chen, Qiong Wu & Yong Chen

Η Μεταπτυχιακή Ομάδα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Υπολογιστικής Επιστήμης, Σχολή Τεχνών και Επιστημών, Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια, Φιλαδέλφεια, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ
Bingyu Zhang & Yong Chen

Καρδιολογικό Κέντρο Nemours, Σύστημα Υγείας Παιδιών Nemours, Γουίλμινγκτον, Γερμανία, ΗΠΑ
Ντίπικα Θάκερ

Τμήμα Βιοστατιστικής, Επιδημιολογίας και Πληροφορικής, Ιατρική Σχολή Perelman του Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνια, Φιλαδέλφεια, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ
Ting Zhou, Dazheng Zhang, Yuqing Lei, Jiajie Chen, Qiong Wu & Yong Chen

Τμήμα Επιδημιολογίας, Κολλέγιο Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο της Αϊόβα, Αϊόβα Σίτι, Αϊόβα, ΗΠΑ
Ελίζαμπεθ Α. Κρίσιλς

Κέντρο για την Υγεία, τη Συμπεριφορά και την Ανάπτυξη του Παιδιού, Ινστιτούτο Έρευνας Παιδιών του Σιάτλ, Σιάτλ, Ουάσινγκτον, ΗΠΑ
Δημήτρης Α. Χριστάκης

Τμήμα Βιοϊατρικής Πληροφορικής και Κέντρο Βιοστατιστικής, Πανεπιστήμιο του Οχάιο, Κολόμπους, Οχάιο, ΗΠΑ
Σολεδάδ Φερνάντεζ

Κέντρο Καρδιάς και Κέντρο Καρδιαγγειακής Έρευνας, Νοσοκομείο Παίδων Nationwide, Κολόμπους, Οχάιο, ΗΠΑ
Βίντου Γκαργκ

Τμήμα Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο του Οχάιο, Κολόμπους, Οχάιο, ΗΠΑ
Βίντου Γκαργκ

Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Νοσοκομείο Παίδων Benioff, Πανεπιστήμιο Καλιφόρνιας Σαν Φρανσίσκο, Σαν Φρανσίσκο, Καλιφόρνια, ΗΠΑ
Σούζαν Κιμ

Τμήμα Βιοϊατρικής Πληροφορικής, Βιοστατιστικής και Ιατρικής Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου του Μιζούρι, Κολούμπια, Μιζούρι, ΗΠΑ
Αμπού ΣΜ Μόσα

Department of Research, OCHIN, Inc, Portland, OR, USA
Μάριον Ρ. Σιλς

Παιδιατρική Σχολή, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου του Κολοράντο και Νοσοκομείο Παίδων Κολοράντο, Αουρόρα, Κολοράντο, ΗΠΑ
Μάριον Ρ. Σιλς

Ινστιτούτο Κλινικών και Μεταφραστικών Επιστημών, Ιατρικό Κολλέγιο του Ουισκόνσιν, Μιλγουόκι, Ουισκόνσιν, ΗΠΑ
Μπράντλεϊ Γ. Τέιλορ

Τμήμα Αναισθησιολογίας, Πανεπιστήμιο του Μίσιγκαν, Αν Άρμπορ, Μίσιγκαν, ΗΠΑ
Ντέιβιντ Α. Γουίλιαμς

Τμήμα Βιοστατιστικής και Επιστήμης Δεδομένων Υγείας, Πανεπιστήμιο του Πίτσμπουργκ, Πίτσμπουργκ, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ

Qiong Wu

Κέντρο Εφαρμοσμένης Κλινικής Έρευνας, Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων της Φιλαδέλφειας, Φιλαδέλφεια, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ
Κρίστοφερ Μπ. Φόρεστ

Ινστιτούτο Οικονομικών Υγείας Leonard Davis, Φιλαδέλφεια, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ
Γιονγκ Τσεν

Κέντρο Ιατρικής Penn για Πρακτική Βασισμένη σε Αποδεικτικά Στοιχεία (CEP), Φιλαδέλφεια, Πενσυλβάνια, ΗΠΑ
Γιονγκ Τσεν

Penn Institute for Biomedical Informatics (IBI), Φιλαδέλφεια, PA, Η.Π.Α
Γιονγκ Τσεν

Συνεισφορές

Η συγγραφή προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τις συστάσεις *του ICMJE* . Οι BZ, DT, CBF και YC σχεδίασαν μεθόδους και πειράματα. Οι EAC, DAC, SF, VG, SK, ASMM, MRS, BWT, DAW και CBF παρείχαν σύνολα δεδομένων για ανάλυση δεδομένων. Οι BZ, TZ, DZ και YL διεξήγαγαν ανάλυση δεδομένων. Οι BZ οπτικοποίησαν τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Οι BZ, DT, CBF και YC ερμήνευσαν τα αποτελέσματα. Οι BZ, DT, TZ, DZ, YL και YC συνέταξαν το κύριο χειρόγραφο. Οι BZ, DT, TZ, DZ, YL, JC, EAC, DAC, SF, VG, SK, ASMM, MRS, BWT, DAW, QW, CBF και YC παρείχαν κρίσιμες διορθώσεις στο αρχικό προσχέδιο και ενέκριναν την τελική έκδοση του χειρογράφου. Ο αντίστοιχος συγγραφέας βεβαιώνει ότι όλοι οι αναφερόμενοι συγγραφείς πληρούν τα κριτήρια συγγραφής και ότι δεν έχουν παραλειφθεί άλλοι που πληρούν τα κριτήρια.

Αντίστοιχοι συγγραφείς

Αλληλογραφία προς τον Christopher B. Forrest ή Yong Chen .

Δηλώσεις δεοντολογίας

Αντικρουόμενα συμφέροντα

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν αντικρουόμενα συμφέροντα.

Αξιολόγηση από ομοτίμους

Πληροφορίες αξιολόγησης από ομοτίμους

H Nature Communications ευχαριστεί την Betty Raman και τους άλλους, ανώνυμους, κριτές για τη συμβολή τους στην αξιολόγηση αυτού του έργου από ομοτίμους. Ένα αρχείο αξιολόγησης από ομοτίμους είναι διαθέσιμο.

Πρόσθετες πληροφορίες

Σημείωση εκδότη: Το Springer Nature παραμένει ουδέτερο όσον αφορά τις αξιώσεις δικαιοδοσίας σε δημοσιευμένους χάρτες και θεσμικές σχέσεις.

Συμπληρωματικές πληροφορίες

Συμπληρωματικές πληροφορίες

Σύνοψη Αναφοράς

Διαφανές αρχείο αξιολόγησης από ομοτίμους

Δικαιώματα και άδειες

Ανοιχτή Πρόσβαση Αυτό το άρθρο διατίθεται με άδεια Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International, η οποία επιτρέπει οποιαδήποτε μη εμπορική χρήση, κοινή χρήση, διανομή και αναπαραγωγή σε οποιοδήποτε μέσο ή μορφή, εφόσον αναφέρετε κατάλληλα τον/τους αρχικό/ούς δημιουργό/ούς και την πηγή, παρέχετε έναν σύνδεσμο προς την άδεια Creative Commons και υποδεικνύετε εάν τροποποιήσατε το υλικό με την άδεια. Δεν έχετε άδεια βάσει αυτής της άδειας να κοινοποιήσετε προσαρμοσμένο υλικό που προέρχεται από αυτό το άρθρο ή μέρη αυτού. Οι εικόνες ή άλλο υλικό τρίτων σε αυτό το άρθρο περιλαμβάνονται στην άδεια Creative Commons του άρθρου, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά σε μια γραμμή αναφοράς για το υλικό. Εάν το υλικό δεν περιλαμβάνεται στην άδεια Creative Commons του άρθρου και η προβλεπόμενη χρήση σας δεν επιτρέπεται από νομοθετική ρύθμιση ή υπερβαίνει την επιτρεπόμενη χρήση, θα πρέπει να λάβετε άδεια απευθείας από τον κάτοχο των πνευματικών δικαιωμάτων. Για να δείτε ένα αντίγραφο αυτής της άδειας, επισκεφθείτε τη διεύθυνση http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/ .