

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ГРАД ПЛЕВЕН
КАТЕДРА ПО КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**Клинико-епидемиологично значение на фамилните
дислипидемии за сърдечно-съдовия риск при млади
хора**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ ДОКТОР “

НА

Д-Р ЙОАНА МЛАДЕНОВА ТОДОРОВА

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФЕСОР Д-Р СНЕЖАНА ТИШЕВА, Д.М.Н.

ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ: ЧЛ.КОР.ПРОФЕСОР Д-Р АСЕН ГУДЕВ, Д.М.Н.

ДОЦЕНТ Д-Р ИВАН ГРУЕВ, Д.М.

ПЛЕВЕН, 2019

Дисертационния труд съдържа 235 страници, 123 фигури, 96 таблици, 3 снимки и 1 схема.

Използваните литературни източници са представени на 31 страници и включва 262 заглавия, от които 14 на български език, а 248 заглавия- на английски език. Над 50 % от всички източници са от последните 10 години.

Докторатът е обсъден, приет и насочен за защита пред научното жури на разширен Катедрен съвет при Катедра „ Кардиология, пулмология и ендокринология “ към МУ-гр. Плевен на 14.02.2019г.

Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ-гр. Плевен:
www.mu-pleven.bg

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА:

АКБ- Аорто-коронарен байпас

АЛАТ- Аланин аминотрансфераза

АСАТ –Аспартат аминотрансферазата

АЦЕ-инхибитор- Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим

АН- Артериално налягане

АРБ-Ангиотензин-рецепторен блоккер

АХ- Артериална хипертония

ГГТ- Гама-глутамил трансфераза

ДАН- Диастолно артериално налягане

ДББ- Десен бедрен блок

ДКХ- Дяснокамерна хипертрофия

ЕКГ- Електрокардиография

ЗД- Захарен диабет

ИБС- Ишемична болест на сърцето

ИМИ- Ишемичен мозъчен инсулт

КАБ- Коронарна артериална болест

КФК- креатинфосфокиназа

КФК/МБ- креатинфосфокиназа- МБ фракция

ЛББ- Ляв бедрен блок

ЛЗХБ- Ляв заден хемиблок

ЛКХ- Лявокамерна хипертрофия

ЛПХБ- Ляв преден хемиблок

МСБ- Мозъчно-съдова болест

НАП- Нестабилна ангина пекторис

Не-HDL-C- не- високоплътностен холестерол

ОАНК- остра артериална недостатъчност на крайниците

ОМИ- Остър инфаркт на миокарда

ПАБ- Периферна артериална болест

ПК- Пикочна киселина

ПКИ- Перкутанна коронарна интервенция

ПМ- Предсърдно мъждене

СА антагонист- калциев антагонист

САН- Систолно артериално налягане

САП- Стабилна ангина пекторис

СН- Сърдечна недостатъчност

ССЗ- Сърдечно-съдово заболяване

СС - Сърдечно-съдов риск

РФ- Рисков фактор

ТГ- Триглицериди

ТИА- Транзиторна исхемична атака

ФХХ- Фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготна)

ХАНК- Хронична артериална недостатъчност на крайниците

ХБЗ- хронично бъбречно заболяване

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

BMI- body mass index

BP- blood pressure

CAD- coronary artery disease

CVD- cardiovascular disease

DLNC- Dutch Lipid Network Criteria

ESC- European Society of cardiology

FH- familial hypercholesterolemia

FT4-free thyroid hormone 4

HDL-C- High -density lipoprotein

HeFH-heterozygous familial hypercholesterolemia

HMG-CoA- 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase

HoFH- homozygous familial hypercholesterolemia

IDL-intermediate-density lipoproteins

Lp (a)- Lipoprotein a

LDL-C- Low-density lipoprotein

LDL-R- Low-density lipoprotein receptor

MCP-1-Monocyte chemoattractant protein 1

PCSK9i- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor

SCORE- Systematic Coronary Risk Evaluation

TG- Triglycerides

TSH- Thyroid stimulating hormone

VLDL- Very low density lipoproteins

СЪДЪРЖАНИЕ:

ВЪВЕДЕНИЕ.....	СТР.7
ГЛАВА I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	
II.1. Цел.....	СТР.10
II.2. Задачи.....	СТР.10
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	СТР.11
III.1. Включващи критерии.....	СТР.11
III.2. Изключващи критерии.....	СТР.11
III.3. Обект на изследването.....	СТР.11
III.4. Място на провеждане на изследването.....	СТР.12
III.5. Методология.....	СТР.14
III.6. Статистически методи.....	СТР.17
ГЛАВА III. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОВЕДЕНОТО ПРОУЧВАНЕ И ОБСЪЖДАНЕТО ИМ.....	СТР.18
ГЛАВА IV. ИЗВОДИ.....	СТР.61
ГЛАВА V. ПРИНОСИ.....	СТР.63
ГЛАВА VI. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ ИЗЯВИ.....	СТР.64
ГЛАВА VII. БЛАГОДАРНОСТИ.....	СТР. 69

Въведение

Съвременната картина на смъртността и заболяемостта в развитите и развиващите се страни се оформя от неголям брой класове заболявания, които се наричат „социално значими“. Както в България, така и като цяло в световен мащаб се наблюдава от една страна трайна тенденция към нарастване броя на социално значимите заболявания, сред които сърдечно-съдовите заболявания, а от друга страна - нарастване на тази заболяемост сред младите хора. Това налага пречупване на общото мислене и фокус върху идеята, че този тип заболявания не са вече основно присъщи за възрастните хора.

Особено внимание се обръща на сърдечно-съдовия риск, като трите най-големи фактора за неговото формиране са: хиперхолестеролемията, артериалната хипертония и тютюнопушенето. Ако бъде добавена и генетичната компонента като рисков фактор, се подсилва причинно-следствената връзка. Наличие на известна фамиленост особено в контекста на рисковия фактор хиперхолестеролемия може да доведе до ранна преценка на рисковия профил на пациента, а от тук и провеждане на адекватна първична профилактика на клиничните изяви на атеросклеротичния процес. Наличието на фамилен дислипидемия, в частност HeFH може да доведе до ранна изява на коронарна, мозъчно-съдова и периферно-съдова болест. Ето защо проблемът налага мултидисциплинарен подход и комуникация между кардиолози, невролози, съдови хирурзи, ангиолози, както и общопрактикуващи лекари, тъй като първият контакт на пациента е именно с тях. Ранната диагностика, последвана от подходящи здравни грижи и адекватно лечение може да подобри перспективата за хората, живеещи с HeFH. Би намалила разходите за последиците от тази „тиха епидемия“, инвалидизацията и смъртността в нашата страна. Ето защо е необходимо повишаване на осведомеността на пациентите по отношение на това заболяване и рисковете, които крие, както и въвеждането на мултидисциплинарен екип с цел по-ефективна комуникация между специалисти кардиолози, невролози, ОПЛ, за да се осъществява навременна диагностика и лечение.

Фамилна хиперхолестеролемия

Фамилната хиперхолестеролемия е автозомно-доминантно заболяване, което е генетична причина за преждевременната изява на КАБ –ОМИ и стенокардия. Ранна ИБС означава наличие на заболяването преди 55 години за мъже и преди 60 години за жени за първа степен роднини, докато за втора степен роднини, съответните възрасти са 50 и 55 години. Както хомозиготната, така и хетерозиготната форма на ФХХ се характеризират с намален капацитет на черния дроб за почистване на циркулацията от богатите на холестерол липопротеини с малка плътност (LDL), което води до акумулация на LDL-С. НоFH е много рядка – 1: 160 000-300 000 души в Европа. За разлика от нея, HeFH е често срещана - 1: 200-250 души от общата популация. Това прави заболяването широко разпространено - приблизително 4,5 млн. европейци са с HeFH, а в световен мащаб това число достига 35 млн. индивиди, от които 20-25% са деца и юноши. Имайки предвид факта, че всяка минута се раждат по 255 деца в света, това означава, че всяка минута се ражда по едно дете с HeFH. Около 14 000 българи страдат от FH, по-известна като болестта на Мона Лиза, заради характерните белези на заболяването, които се наблюдават при Джокондата.

Дигностичните критерии за FH се базират на критерии използвани в Холандия (the Dutch Lipid Clinic Network criteria), във Великобритания (the Simon Broome register criteria) и в САЩ (the MedPed criteria). В България се използват Холандските критерии- DLNC.

За да бъде точна диагностиката е необходимо да бъдат изключени причините, които могат да доведат до вторични дислипидемии – например захарен диабет, чернодробна дисфункция, бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, щитовидна дисфункция, прием на медикаменти и др. Това става чрез пълен биохимичен скрининг - изследване на кръвна захар, щитовидни хормони, урея, креатинин и др.

Независимо дали диагнозата HeFH е поставена клинично или чрез установяване на причиняваща мутация, не всички хора с FH развиват атеросклероза и ИБС в една и съща степен, но е установена ясна връзка между FH и КАБ. Освен повишения LDL- холестерол и други рискови фактори влияят за развитието на ИБС и отчитането на тези фактори е критично за оценка на исхемичния риск.

Основни обобщения от литературния обзор

Ако до преди повече от 20 години ФХХ е смятана за рядко заболяване, днес представите ни за нея се преобръщат. Редица епидемиологични проучвания през последните години в световен мащаб показват по-висока честота в сравнение с други генетични заболявания. Въпреки това тя остава едно от най-недиагностицираните заболявания в кардиологията, респективно най-нелекуваните със засягане на различни съдови басейни и тежки последици от една страна с увеличаване на болестността, смъртността и инвалидизацията, а от друга социално-икономически с нарастване на разходите за лечение на последствията от фенотипната изява на заболяването. Към момента поради недостатъчната ефективност на статините в редуцията на LDL-C са разработени нови групи медикаменти, които както самостоятелно, така и в комбинация със статини успяват да намалят плазмените нива на LDL-C, а по този начин се осигурява по-ефективна първична и вторична профилактика. В началото сме на проследяване на положителните ефекти на тези медикаменти, но и на евентуални странични явления. Все още липсват данни за реалните мащаби на заболяването и за ефикасното приложение на универсалните критерии за диагностика (напр. DLNC) в дадена популация, каквато е българската. Влиянието на редица фактори, от които зависи идентификацията на пациента: например информация за родственоост, нива на холестерол и факторите, които влияят върху него (начин на живот, консумацията на определени храни, двигателен режим) също са не добре проучени в редица общества, включително и в българското.

„ Празноти“ се наблюдават и в общата осведоменост относно заболяването както от страна на пациентите, така и от страна на медицинските специалисти в различните сфери на здравеопазването. Проблем представлява и мястото за диагностика на заболяването, тъй като често пациентът не знае кое лечебно заведение би осигурило адекватна диагностика - липсват липидологични центрове. Липсата на регистри на заболяването също затруднява проследяването както на пациентите, така и на техните семейства. Всичко това заедно с факта, че до момента България е една от страните, в които няма подобна епидемиологична информация, доведоха до мотивиране целта на нашето проучване.

ГЛАВА I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

II.1. Цел

Да се проучи разпространението и клиничното значение на фамилната дислипидемия за повишаване на сърдечно-съдовия риск при пациенти в млада възраст сред българската популация в Централна Северна България.

II.2. Задачи

В изпълнение на поставената цел поставихме следните задачи:

1. Да се селектират групи за проучването в горепосочената популация и да се анализират рисковите фактори за атеросклероза-тютюнопушене, адинамия, диета богата на мазнини, консумацията на алкохол.
2. Да се анализира наличието на критерии според Dutch Lipid Network Criteria сред пациентите и те да бъдат разпределени в групи със сигурна, вероятна, възможна и малко вероятна фамилна хетерозиготна хиперхолестеролемия.
3. Да се анализират формите, честотата на клиничните прояви на коронарна артериална болест, както и броя на хоспитализации и формите на лечение ѝ.
4. Да се анализира наличието на фамилност, честота и тежест на артериалната хипертония при пациентите в различните подгрупи, както и основните групи антихипертензивни медикаменти използвани в лечението ѝ.
5. Да се анализира разпространението на захарен диабет, наднормено телесно тегло и метаболитен синдром сред пациентите в прицелните групи.
6. Да се анализират приложението на основните групи медикаменти за лечение на дислипидемииите.
7. Да се изчисли сърдечно-съдовия риск чрез системата SCORE и да се сравни в отделните подгрупи.

III. Материали и методи

Включването на пациентите в изследването е одобрено от местната етична комисия към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, ЕАД- гр. Плевен. Включването на пациентите бе на случаен принцип при спазване на следните критерии:

III.1. Включващи критерии:

1. Възраст между 18 и 60 години
2. Устно съгласие за анкетиране и проследяване на пациентите

III.2. Изключващи критерии:

1. Възраст под 18 години
2. Възраст над 60 години
3. Липсва на съгласие от страна на пациента да участва в проучването.
4. Вторични дислипидемии

III.3. Обект на изследването

Осъществихме срезово проучване на пациенти хоспитализирани в Първа Клиника по кардиология и пациенти преглеждани в амбулаторни условия в консултативни кабинети по кардиология.

Анализирайки данните получени от използваните източници на информация относно ФХ, идентифицирахме и предложихме за наблюдение и изследване следните показатели, за които приехме, че имат важна роля в епидемиологичното и клинично значение за формиране профила на пациента и ролята му за сърдечно-съдовия риск във възрастта 18-60 години.

1. Демографски и социални показатели: пол, възраст, местоживееене, етническа принадлежност, социален статус, образование, вредни навици–употреба на алкохол, тютюнопушене.
2. Клинични показатели: фамилност за ранна изява на КАБ, МСБ, ПАБ при мъже до 55 години и жени до 60 години при първа степен на родственоост; фамилност за повишени стойности на LDL-C > 95 персентил за ULN при възрастни и/или лица < 18 години; фамилност

за АХ, наднормено телесно тегло, ЗД; измерване на телесно тегло, талия, отношение талия/ханш, ВМІ; наличие на ранна клинична изява на атеросклеротичния процес- КАБ, МСБ, ПАБ; съпътстващи заболявания при изследваните пациенти- АХ, ЗД, метаболитен синдром и др.; Брой хоспитализации за проявите на ИБС.

3. Фармакотерапевтични показатели- вид на медикаментите за лечение на дислипидемия, АХ, ЗД.
4. Лабораторни показатели: изследване нивата на общия серум холестерол, LDL-C, HDL-C, ТГ, кръвна захар на гладно, пикочна киселина, урея, креатини, ТСХ, сърдечни ензими и др.; апо А1, апо В, Lp (a), хомоцистеин (последните четири показателя изследвани само при ограничен брой пациенти поради финансови съображения в рамките на отпуснати допълнителни средства по спечелен научно-изследователски проект към МУ-гр. Плевен).
5. Инструментални показатели - данни от ЕКГ поради широката достъпност на този метод за диагностика.

Горесцитираните показатели са отразени в изготвените анкетни карти на всеки пациент.

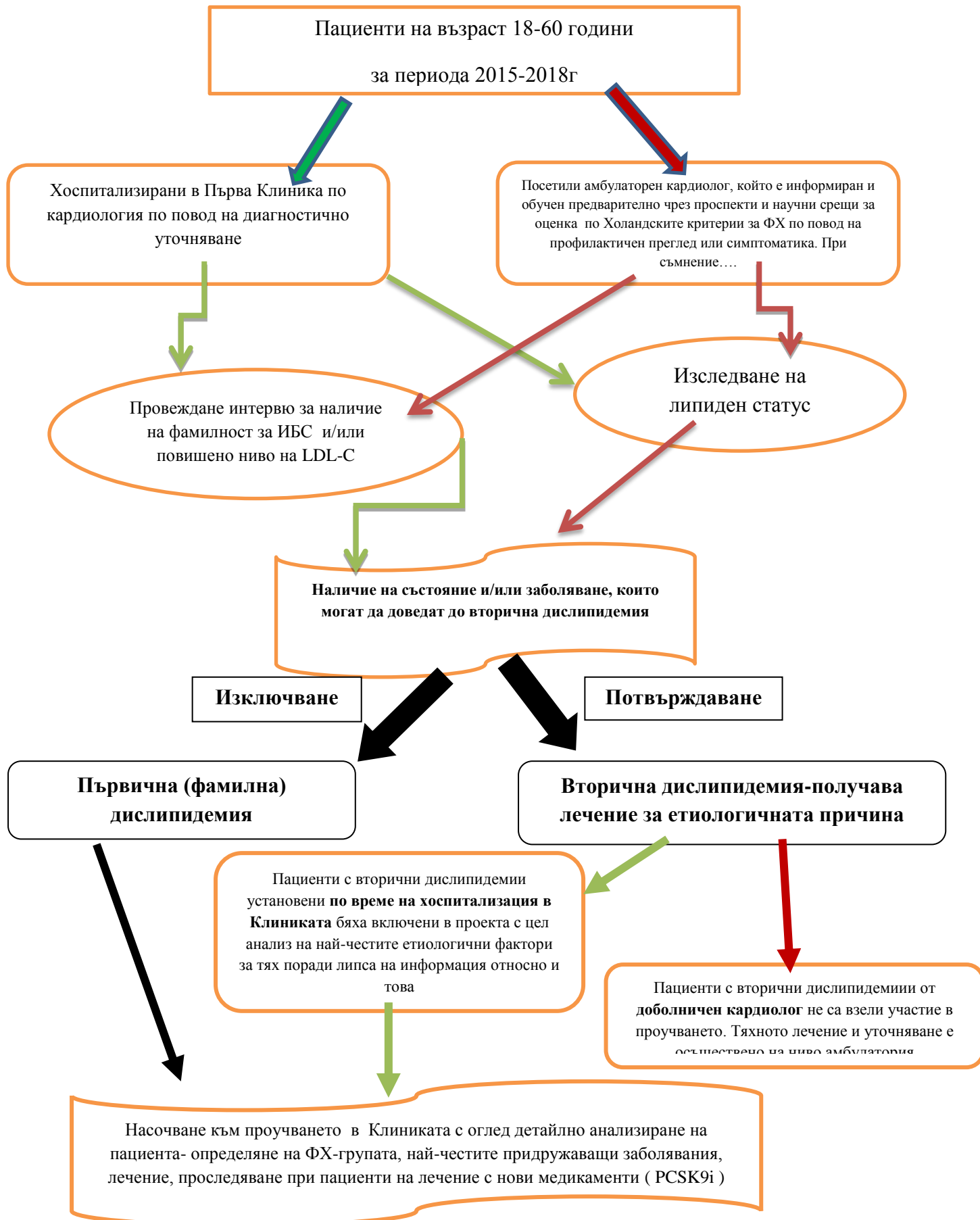
Съществуват редица емпирични характеристики при пациентите още преди постъпването им в лечебното заведение. Част от тях са независими, постоянни и няма как да бъдат манипулирани от страна на пациента. Такива са например пол, възраст, телесно тегло, височина, обиколка на талия, ханш, данни от лабораторни и инструментални изследвания. Друга част като например информацията относно фамилност за ССЗ, настоящи и минали заболявания, както и тяхната давност могат понякога да бъдат некоректно дадени от самия пациент, особено ако последният не е разбрал ясно въпроса. Това наложи например допълнителни разяснение по време на анкетирането с цел по-добро и точно събиране на информацията.

Резултатите от проведеното проучване са анализирани, систематизирани и представени в таблици и фигури .

III.4. Място на провеждане на изследването:

Пациентите включени в проучването са анкетирани и изследвани в Първа клиника по кардиология при УМБАЛ „ Д-р Г. Странски „ ЕАД- гр. Плевен , както и в няколко амбулаторни практики по кардиология.

Схема 1: Дизайн на изследването



III.5. Методология:

В разработването на настоящия дисертационен труд са използвани следните методи:

1. Документален и социологически метод

Този метод включваше подробен анализ на медицинската документация - история на заболяването, консултации със специалисти (извършени амбулаторно или по време на престоя), епикризи от минали болнични хоспитализации - предоставени от самия пациент или налични в единната информационна система, с която работи болницата, решения на ТЕЛК, фишове с резултати от провеждани изследвания - лабораторни, ЕКГ. Индивидуално се проведе разговор със съответния пациент, а в някои случаи и с негови близки, както и с лекуващия лекар като целта бе пълно, точно и адекватно събиране на информация.

2. Клинични методи

На изследваните лица бе снета подробно семейната анамнеза- фамилна обремененост за преждевременна коронарна артериална болест, мозъчно-съдова болест и периферна артериална болест при родственици от първа степен – мъже до 55 годишна и жени до 60 годишна възраст; фамилна анамнеза за повишено ниво на LDL-C над 95 персентил на ULN съответни по пол и възраст за нашата страна; фамилност по отношение на наднормено телесно тегло, АХ, ЗД;

Анализира се обективния статус:

- като акцент върху него бе откриването на физикални белези за повишени нива на холестерола - аркус корнеалис (наличие на единичен сив кръг от липидни отлагания успоредно на лимба, който засяга едновременно двете очи); сухожилни ксантоми (жълто-оцветени отлагания на липиди в различни области от тялото - Ахилесовото сухожилие, сухожилия на пръстите на ръцете и др.)
- Проведе се измерване на ръста с ръстомер
- Измерване на теглото със сертифицирана медицинска теглилка
- Измерване обиколката на талията в изправено положение - ръцете на пациента са отведени в страни. Мускулите са в покой. Мери се при дихателна пауза (без вдишване или издишване). Използва се стандартен сантиметър като линията на измерване минава през пъпа, илиачните кости и L5-прешлен.

- Измерване на обиколката на ханша в изправено положение - ръцете са отведени в страни. Мери се най-изпъкналата част. Сантиметърът е хоризонтално разположен спрямо пода.

Анализираха се хранителния и двигателния режим, наличието на вредни навици - консумацията на алкохол и тютюнопушене.

Проведе се оценка на съпътстващите заболявания – по отношение на АХ- давност, обичайно АН в дома, систолно и диастолно налягане към момента на хоспитализацията/ консултацията, медикаментозно лечение; оцени се наличието на ЗД: давност, тип, провеждано лечение.

Наличието на метаболитен синдром бе отчетено съобразно последната дефиниция на Международната диабетна федерация:

- Задължителен компонент – централен тип затлъстяване, като за европейската раса при жените талия ≥ 80 см, а при мъжете- талия ≥ 94 см
- Повишени нива на ТГ ≥ 1.7 mmol / l (150 mg / dl) или специфично лечение на това нарушение
- Понижено ниво на HDL-C < 1.03 mmol / l (40 mg / dl) при мъже и < 1.29 mmol / l (50 mg / dl) при жени (или специфично лечение във връзка с това нарушение
- Повишено АН: систолно ≥ 130 или диастолно ≥ 85 mmHg) (или лечение за придружаваща АХ)
- Хипергликемия на гладно - кръвна захар $> 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) или диагностициран преди това ЗД тип 2.

На всички пациенти бе снета подробна анамнеза относно придружаващия до момента на хоспитализацията липиден статус: наличие/отсъствие на дислипидемия, давност, медицински специалист, който я е диагностицирал, вид и доза на медикаментите за лечение, давност на лечение. За наличие на дислипидемия пациентите бяха преценени на база следните прагови стойности на търсените от нас показатели:

- Общ плазмен холестерол $> 5,5$ mmol/l
- Стойности на LDL-C $> 3,5$ mmol/l
- Стойности на HDL-C $< 1,29$ mmol/l при жените и $< 1,03$ mmol/l при мъжете
- Стойности на ТГ $> 1,7$ mmol/l

- Или лечение до момента за този рисков фактор

3. Лабораторни методи:

На всички пациенти взели участие в проучването бе взета кръв в сутрешните часове, задължително след 12 часа от последното хранене. Взетата кръв бе използвана за пълен биохимичен скрининг- общ холестерол, LDL-C, HDL-C, ТГ, кръвна захар, урея, креатинин, пикочна киселина, общ билирубин, директен билирубин, ASAT, ALAT, GGT, йонограма - Na⁺, K⁺, Cl⁻, КФК, КФК/МБ, високочувствителен тропонин, TSH с оглед и изключване на евентуални вторични причини за дислипидемия. На малък брой от включените пациенти в проучването, които са били на специфично ново лечение за дислипидемия, финансирано то НЗОК е проведено проследяване на липидния профил в началото, на 1-я и 6-я месец от стартиране на медикамента.

При ограничена бройка от изследваните пациенти, влизащи в търсената възрастова граница на случаен принцип допълнително бяха изследвани – ApoB, ApoA1, Lp(a), хомоцистеин- причината за това ограничение бе липсата на рутинно изследване на тези показатели поради по-високата им цена в Централна Клинична лаборатория на болницата. (Финансирането на китовете и доставката бе след спечелен научно-изследователски проект към МУ- гр. Плевен на Първа Клиника по кардиология.) Изследванията са проведени на сертифицирана апаратура за биохимичен анализ на Roshe, като са използвани походящи китове, включително и за допълнителна калибрация на нерутинно изследваните показатели, за които вече беше отбелязано в предходните редове.

4. Инструментални методи:

- Измерването на АН- съгласно съвременните препоръки на ESC измерването на АН бе извършено в седнало положение след 5 минутна почивка. Измерването бе трикратно с почивка от 1-2 минути между отделните измервания на всяка ръка, като за референтна се прие тази, на която бе отчетена по-висока стойност. Получения резултат бе средна стойност на измерванията. За измерването се използва механичен сфингоманометър. Оценява се по класификация на АХ според последните препоръки на EAS през 2018.

- Електрокардиография- проведена ЕКГ в дванадесет отвеждания на апарат Shiller, като използването на ЕКГ бе с оглед търсене на промени типични за ИБС.

III.6. Статистически методи

Използвани са аналитични методи на класическата и модерната статистика. Статистическата обработка на информацията е реализирана с помощта на компютърните пакети: Microsoft Excel 2010, SPSS v.23.0 и Statgraphics XV за Windows.

Статистическата достоверност на резултатите в изучаваните групи и доказване на хипотезите, които изградихме в хода на нашето проучване е проверена с различни методи във всички изучавани групи. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$. Резултатите са представени освен текстово, но и чрез редица таблици, фигури, числови величини (проценти, коефициенти, средни величини и др.).

- Оценката на статистическата достоверност в изучаваните групи се осъществява посредством стойността на p за намереното значение на Хи-квадрат или критерия на Фишер, като за значими и достоверни се приемат разликите при ниво на значимост $p < 0.05$.
- Описание на качествени променливи величини- за провеждане на описателна характеристика се използваха два основни вида статистически показатели: коефициенти за честота и пропорции. Чрез тях изучихме структурата на разновидностите на разглежданите променливи.
- Описание на количествени променливи величини- При изучаването им се наблюдава вариабилитет, но въпреки това се наблюдава централна тенденция при тях, която се определя от съвкупността на стойностите на количествените променливи. За изучаване на централната тенденция се използваха алгебрични средни величини- средна аритметична и позиционни – медиана, мода.
- Вариационен анализ- за измерване на вариационния ред посредством минимална и максимална стойности, обсег на реда – разлика между максималната и минималната стойност, стандартно отклонение- средното отклонение на резултатите от средната аритметична.

- Параметрични методи за изследване на хипотези- дисперсионен анализ- еднофакторен и многофакторен – използван за изучаването на значимите различия между изучаваните групи по отношение на променливите. Използва се F-критерия на Фишер.
- Непараметрични методи за изследване на хипотези- приложими при количествени и качествени променливи независимо от формата на разпределение. Използван е критерият на Pearson- Хи- квадрат.
- Корелационен анализ - използван е за изучаване на връзката между измененията в зависимата променлива и съответните изменения във факторите. Използван е коефициента на Pearson, когато се касае за количествени променливи, а ранговия коефициент на Spearman – когато се касае за количествена и качествена променлива.
- Регресионен анализ- използван за количествено определяне ефекта на отделните рискови фактори.

ГЛАВА III. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОВЕДЕНОТО ПРОУЧВАНЕ И ОБСЪЖДАНЕТО ИМ.

В проведеното проучване бяха включени 797 пациента постъпили за лечение в Първа Клиника по кардиология при УМБАЛ „ Д-р Георги Странски “ ЕАД гр. Плевен, както и такива преглеждани в кабинети по кардиология в доболничната помощ в периода 2015-2018г. От горепосочения брой 57,8 % (n= 461) са мъже, а 42,2 % (n= 336) са жени.

1. Селектиране на пациентите и анализ на коригируемите рискови фактори за атеросклероза

В началото на проучването пациентите бяха разпределени в следните групи в зависимост от:

- наличието/ отсъствието на дислипидемия
- наличието/отсъствието на изява на атеросклероза

Най-голям е броят на лицата с дислипидемия и клинична изява на атеросклероза - n=596, а най-малък по абсолютен брой са лицата от групата без дислипидемия, но с прояви на съдово заболяване - n=34.

Табл.1. Разпределение на пациентите по групи в зависимост от наличието на дислипидемия и съдови усложнения- включващи КАБ, МСБ, ПАБ.

Групи	Честота (n=)	%	Кум.%
дислипидемия + изява на атеросклероза	596	74,8	74,8
дислипидемия без изява на атеросклероза	64	8,0	82,8
без дислипидемия и без клинична изява	103	12,9	95,7
без дислипидемия + изява на атеросклероза	34	4,3	100,0
Общо	797	100,0	

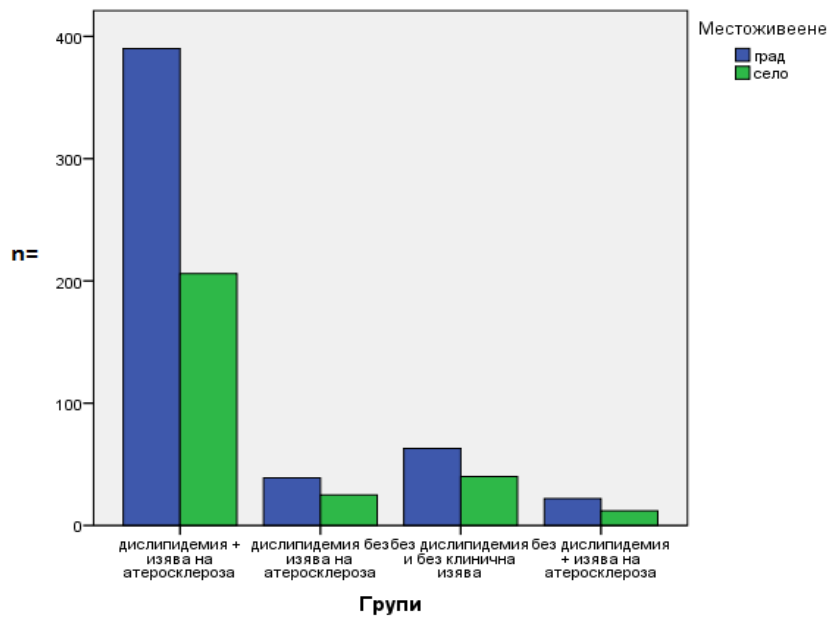
Първоначално направихме анализ на демографските характеристики на получените групи.

Установи се по-голям брой лица от мъжки пол взели участие в проучването:

Табл.2. Разпределение на пациентите по пол

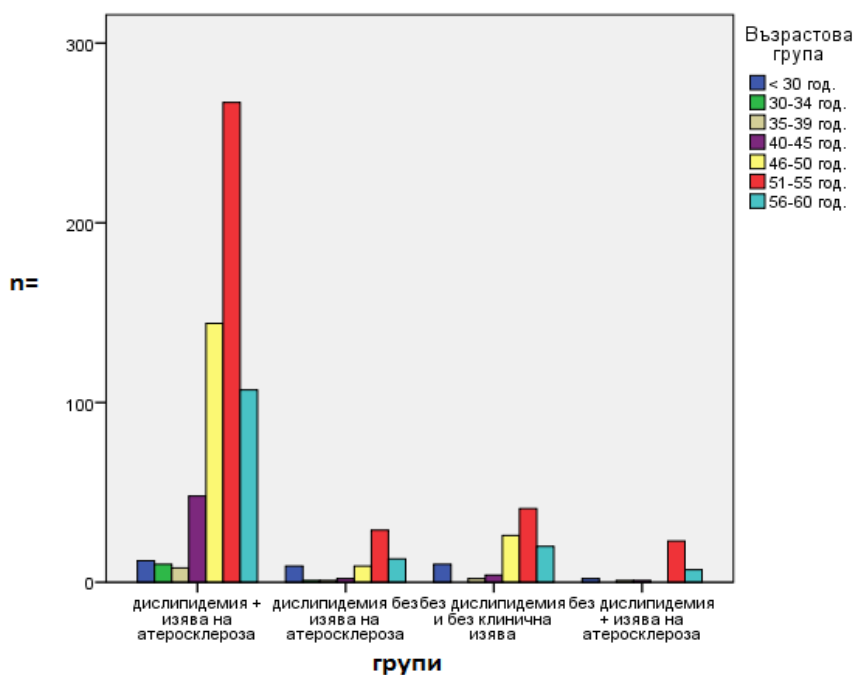
Демографски характеристики		дислипидемия + изява на атеросклероза (n=)	дислипидемия без изява на атеросклероза (n=)	без дислипидемия и без клинична изява (n=)	без дислипидемия + изява на атеросклероза (n=)	Общо
Пол	мъж	353	35	50	23	461
	жена	243	29	53	11	336
Общо		596	64	103	34	797

По показател местоживеене - от всички пациенти в проучването се установи, че 514 (64,5 %) живеят в град, а останалите 283 лица (35,5 %) – в село.



Фиг.1. Разпределение на пациентите от различните групи по местоживеене

Отчетената средна възраст при пациентите е 51 години; минимална 18 години, максимална 60 години. По възраст и възрастова група най-малък брой лица има в групата на пациентите между 30-34 години (n=11) и 35-39 години (n=12), а най-голям брой лица – във възрастта 51-55 години.



Фиг.2. Разпределение на пациентите по възрастови групи

Другите демографски показатели са обобщени на следващите таблици:

Табл.3. Разпределение на пациентите по етническа принадлежност

Етническа принадлежност	Брой пациенти (n=)	Честота (%)	Кум. %
българска	670	84,1	84,1
турска	66	8,3	92,3
ромска	53	6,6	99,0
друга	8	1,0	100,0
Общо	797	100,0	

Табл.4. Разпределение на пациентите по семейно положение

Семейно положение	Брой пациенти (n=)	Честота (%)	Кум. %
семеен/а	703	88,2	88,2
несемеен/а	54	6,8	95,0
съжителство без брак	21	2,6	97,6
разведен/а	15	1,9	99,5
вдовец/а	4	0,5	100,0
Общо	797	100,0	

Табл.5. Разпределение на пациентите по образование

Образование	Брой пациенти (n=)	Честота (%)	Кум. %
основно	114	14,3	14,3
средно	259	32,5	46,8
бакалавър	115	14,4	61,2
магистър	309	38,8	100,0
Общо	797	100,0	

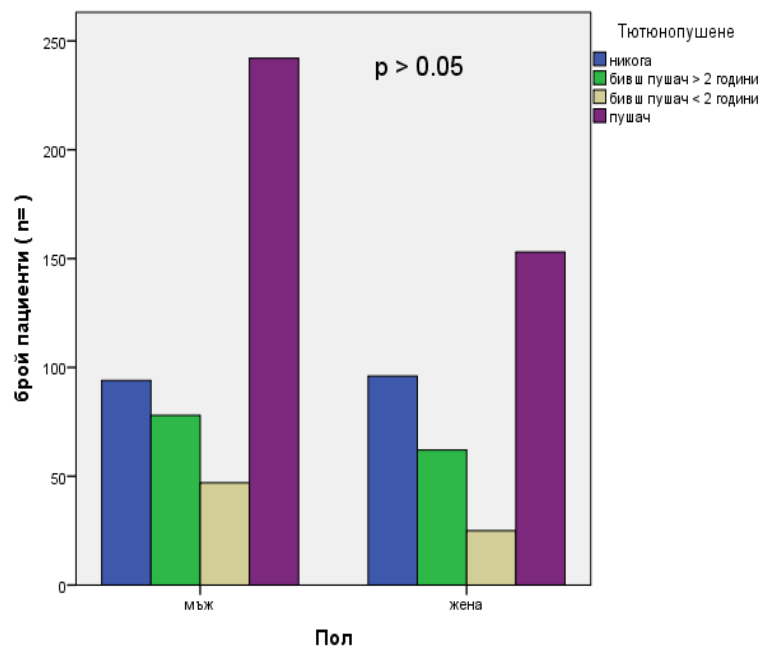
Табл.6 Разпределение на пациентите по социален статус

Социален статус	Брой пациенти (n=)	Честота (%)	Кум. %
работещ/а	487	61,1	61,1
безработен/а	146	18,3	79,4
социално слаб/а	13	1,6	81,1
пенсионер по болест	151	18,9	100,0
Общо	797	100,0	

Обобщено данните показваха- преобладаване на българите като етнос - 84,1%; хората с висше образование - 38,8%, както и на работещите - 61,1%.

Рискови фактори за атеросклероза

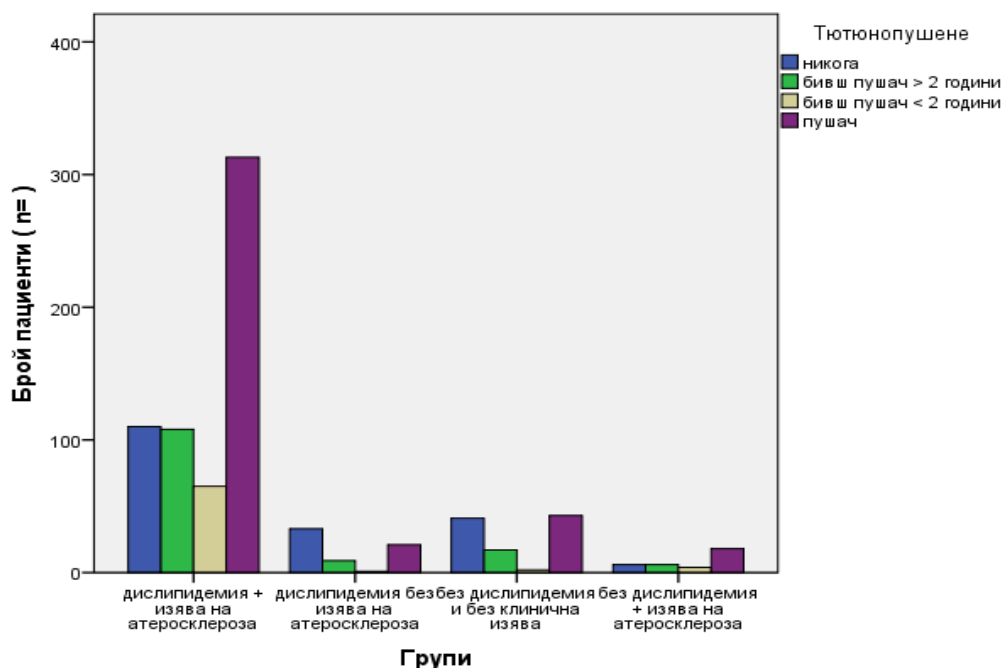
Тютюнопушенето като важен рисков фактор за атеросклероза и нейната клинична изява бе анализирано, като резултатите показваха, че относителния дял на пушачите сред мъжете е по-голям от този на жените, но въпреки това липсва статистически достоверна разлика между двата пола ($p > 0.05$).



Фиг.3. Разпространение на тютюнопушенето сред двата пола.

Установи се значима разлика между изследваните групи разделени по отношение на дислипидемия/атеросклероза - $p=0.000$ по фактор тютюнопушене, като най-голям е броят на пушачите в групата на дислипидемия + изява на атеросклероза, което още веднъж потвърждава ролята

на тютюнопушенето в изявата на съдовата патология описано от редица автори .(181)



Фиг.4. Разпространение на тютюнопушенето в дефинираните групи

Разгледани бяха продължителност на тютюнопушенето и брой изпушени цигари дневно. Наблюдава се голяма продължителност на тютюнопушенето – над 15 години при n=408, а по брой цигари – почти равен е делът на лицата, които пушат 11-20 цигари дневно отнесен към тези с 20-40 цигари дневно- респективно 30,4 % : 29,6 %- това показва голяма и продължителна експозиция на този важен рисков фактор за съдови заболявания, което увеличава риска от изява на атеросклероза.

Табл.7. Продължителност на тютюнопушене

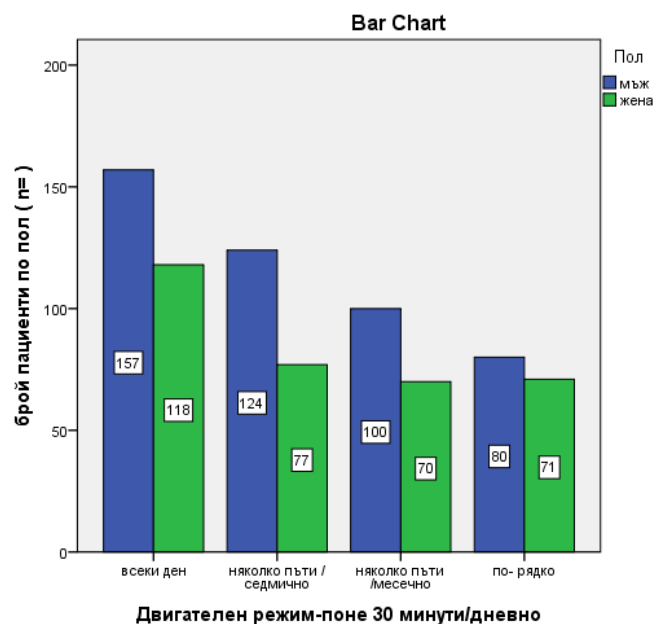
Продължителност на тютюнопушене	Честота (n=)	%
до 5 години	56	7,0
6-10 години	46	5,8
11-15 години	94	11,8
над 15 години	408	51,2
не пуша	193	24,2
Общо	797	100,0

Табл.8. Брой цигари/дневно

Цигари/дневно	Честота (n=)	%
< 10 цигари	122	15,3
между 11-20 цигари	242	30,4
20-40 цигари	236	29,6
не пуша	197	24,7
Общо	797	100,0

Двигателен режим

Установихме по-добра двигателна активност сред мъжкия пол. Интересен бе факта, че лицата от групата с дислипидемия и изява на атеросклероза показват много по-добра ежедневна двигателна активност за разлика от пациентите в групата без изява на атеросклероза. И въпреки, че движението предопределя по-нисък СС риск в литературата (186,187,188) в случая при нашите пациенти се оказва, че то не играе такава роля.



Фиг.5. Анализ на двигателния режим - 30 минути ходене дневно пеша по пол

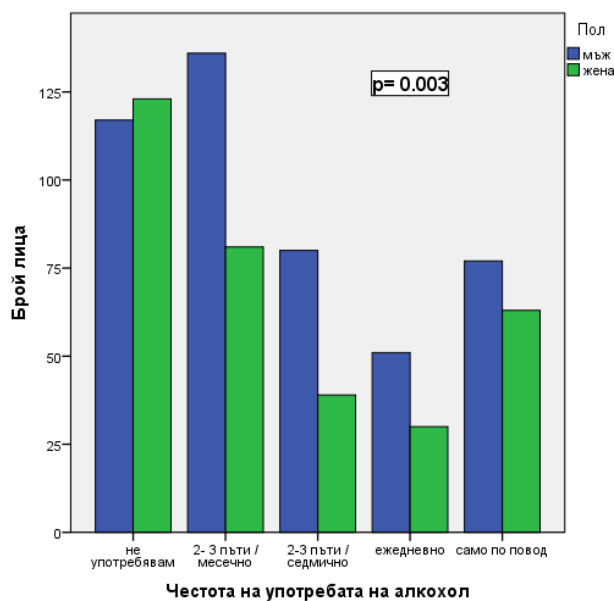
Алкохол и атеросклероза

В българската популация традиционно се наблюдава повишена консумация на алкохол, което се потвърждава и в нашето проучване.



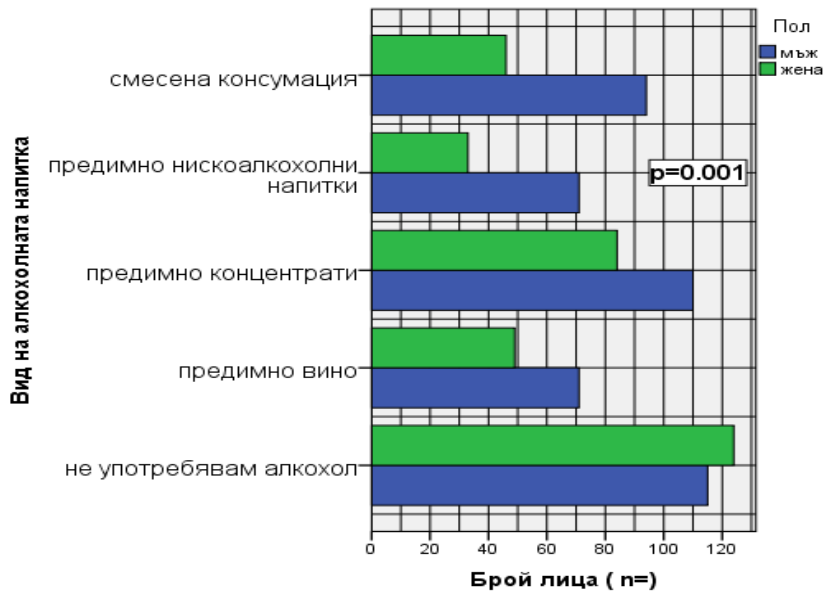
Фиг.6. Честота на употребата на алкохол представена като абсолютен брой лица

При ежедневната консумация на алкохол съотношението мъже /жени е почти 2:1 – 51 мъже : 30 жени.

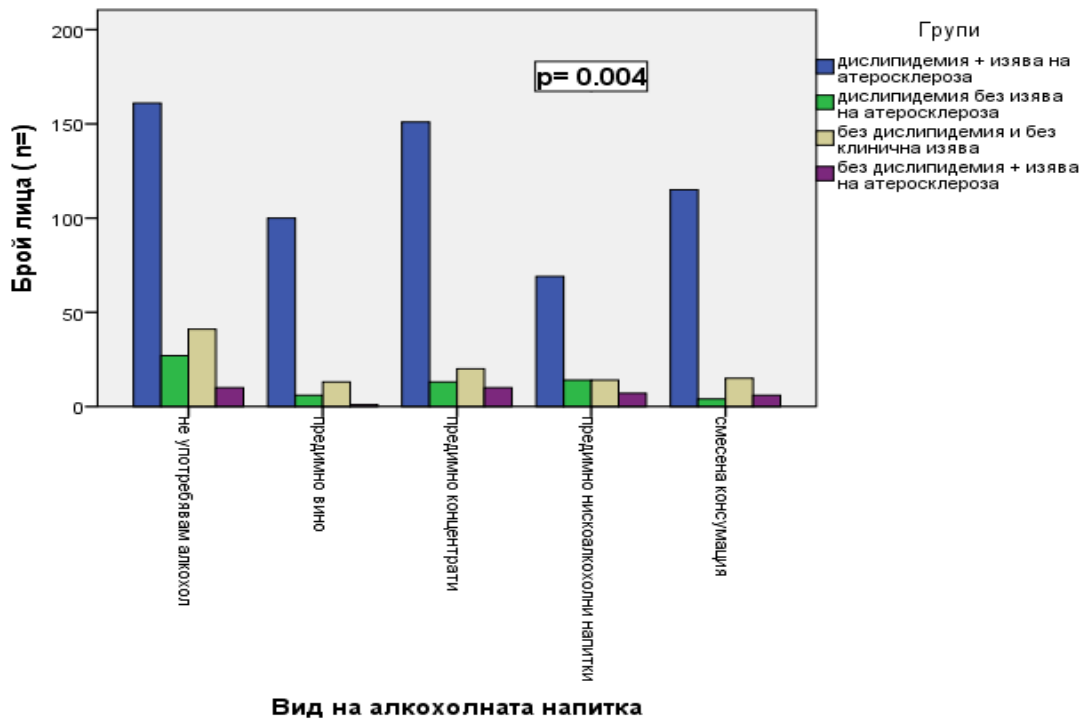


Фиг.7. Разпределение на употребата на алкохол по пол

Висок дял (n=194) се установи за лицата, употребяващи предимно концентрати, като най-многобройните представители са от групата на дислипидемия и атеросклероза. По количество алкохол дневно най-често се приема до 200 мл/дневно и то от мъжете (p=0.000).



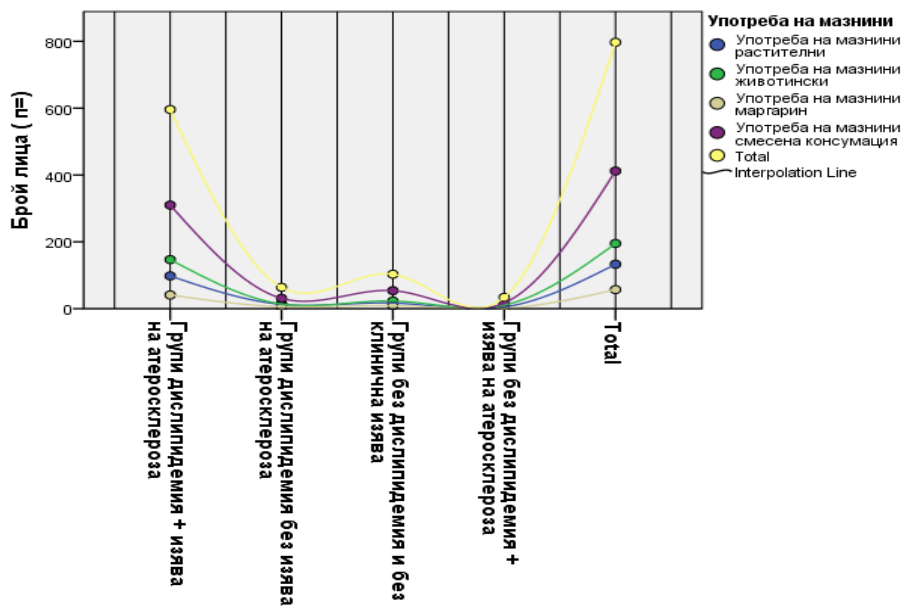
Фиг.8. Разпределение по вид на алкохолната напитка по пол



Фиг.9. Разпределение по вид на консумираната алкохолна напитка в различните групи пациенти

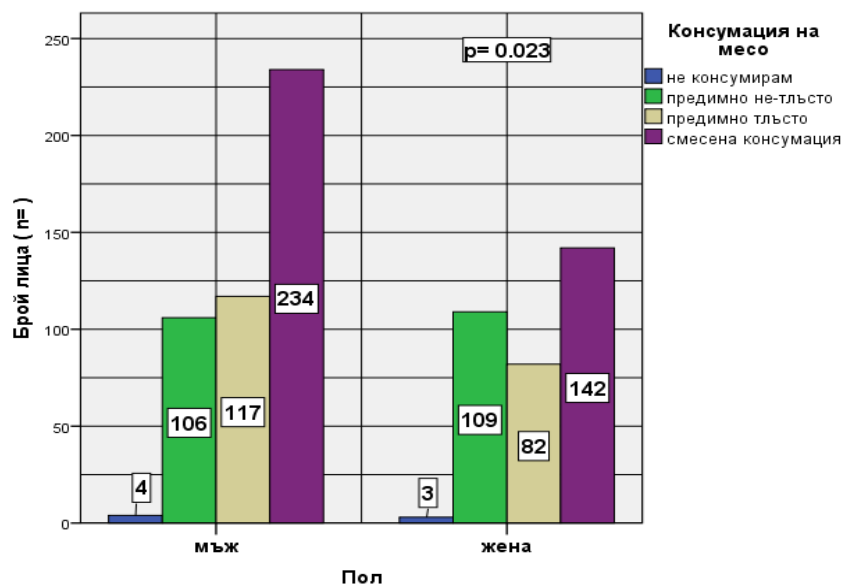
Диета и атеросклероза

Изучихме някои хранителни навици на изследваните пациенти.



Фиг.10. Разпределение употребата на мазнини по групи

Установихме, че консумацията на месо е статистически достоверно ($p=0.023$) е по-висока сред мъжете - предимно тлъсто месо и смесена консумация сред възрастта 46-60 години. Сред мъжете е и по-голям броят на съдовите инциденти, което показва и потвърждава още веднъж данните в литературата за консумацията на мазнини като рисков фактор за атеросклероза (174,177).



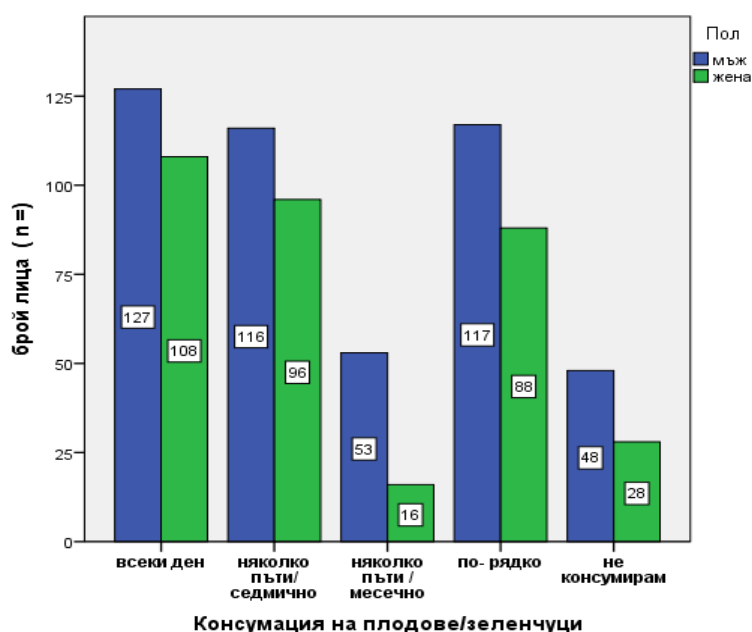
Фиг.11. Разпределение на консумацията на месо по пол

Хората от градовете и тези с по-добро образование предпочитат консумация на нетлъсто месо ($p=0.000$).

Табл.9. Консумация на месо в зависимост от местоживеенето

Местоживеене	Консумация на месо ; $p= 0.000$				Общо (n=)
	не консумирам	предимно нетлъсто	предимно тлъсто	смесена консумация	
град	7	151	89	267	514
село	0	64	110	109	283
Общо (n=)	7	215	199	376	797

Наблюдава се статистически достоверна разлика в консумацията на плодове и зеленчуци сред двата пола ($p= 0.009$):



Фиг.12. Консумация на плодове и зеленчуци сред двата пола

В проведеня анализ със статистическа достоверност се установи висока ежедневна консумация на плодове и зеленчуци от двата пола, като при мъжете тя е по-висока. Лицата от групата без дислипидемия и без изява на атеросклеротичен процес са с висока консумация на плодове и зеленчуци ежедневно и няколко пъти седмично - общо 1/3 от всички лица.

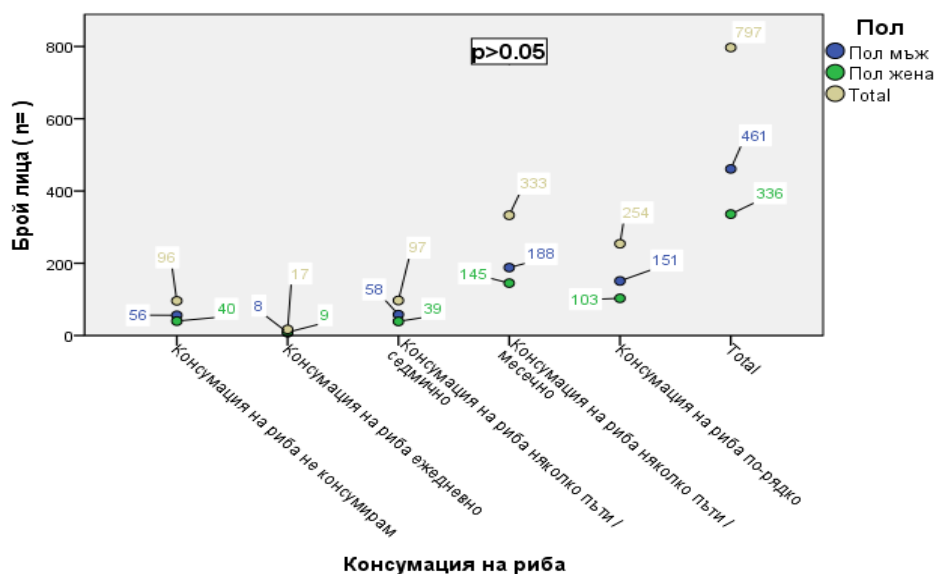
Това потвърждава информацията в литературата до момента, че пресните плодове и зеленчуци имат благоприятен ефект по отношение на съдовете и забавят формирането на атеросклеротични плаки и последващата им фенотипна изява.(178)

Риба, полиненаситени мастни киселини и атеросклероза

Табл.10. Консумация на риба в зависимост от местоживеенето

Местоживеене	Консумация на риба; $p= 0.03$					Общо (n=)
	не консумирам	ежедневно	няколко пъти / седмично	няколко пъти / месечно	по-рядко	
град	70	10	73	218	143	514
село	26	7	24	115	111	283
Общо (n=)	96	17	97	333	254	797

По – висока консумация на риба се наблюдава в градовете, сред мъжете и семейните лица. От анализа се вижда, че преобладават пациентите, които консумират риба по-рядко от 1 път месечно и/или само няколко пъти месечно. Изискването за консумация на риба и полиненаситени мастни киселини за намаляване на СС риск в литературата (179) на практика при нашите пациенти бе неизпълнимо.



Фиг.13. Консумация на риба по пол.



Фиг.14. Честота на консумацията на ядки сред изследваните лица

Анализът сочи голям дял – близо 50 % от анкетираните лица -консумират ядки по-рядко от 1 път месечно, а друг процент- 20,45 %- не консумират въобще.

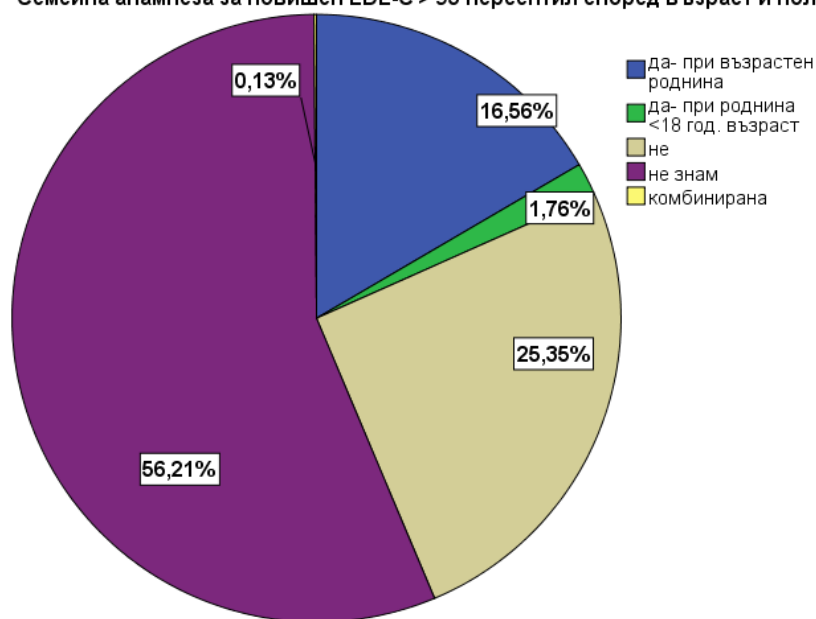
2.Анализ на Холандските критерии за ФХХ (DLNC) и разпределение на пациентите според тях в отделни групи на сигурна, възможна, вероятна и малко вероятна ФХХ като критериите, по който стана разделянето на пациентите бе на база следващата таблица (157,158,160):

Табл.11. DLNC за диагностика на фамилна хиперхолестеролемия

<u>Фамилна анамнеза</u>	
Първостепенни родственици с известна преждевременна ИБС и съдово заболяване <i>или</i>	1
Първостепенни родственици с известни нива на LDL-холестерола над 95-и перцентил	1
Първостепенни родственици със сухожилни ксантоми и/или корнеален аркус <i>или</i>	2
Деца по-малки от 18 години с нива на LDL--холестерола над 95-и перцентил	2
<u>Клинична история</u>	
Пациенти с ранна ИБС*	2
Пациенти с ранна* мозъчна и периферна съдова болест	1
<u>Физикален преглед</u>	

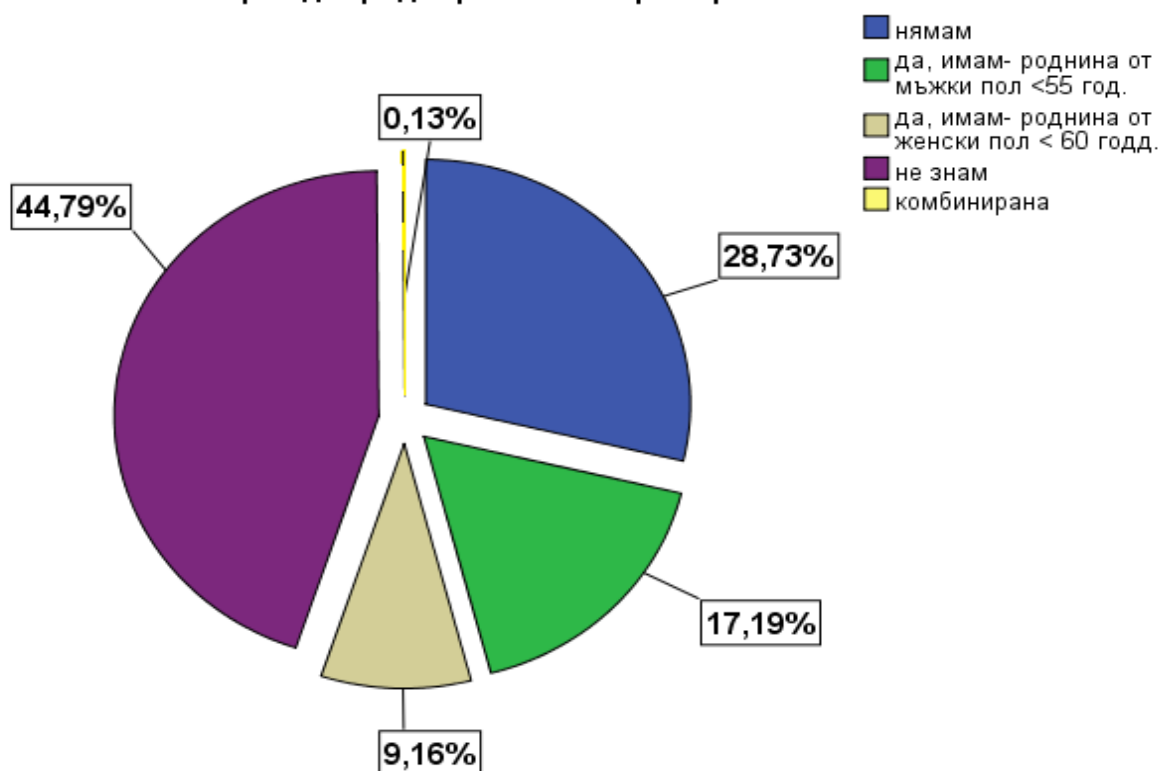
Сухожилни ксантоми	6
Arcus cornealis < 45 години	4
<u>Нива на LDL-C (mmol/L)</u>	
LDL-холестерол ≥ 8.5	8
LDL-холестерол 6.5–8.4	
LDL-холестерол 5.0–6.4	3
LDL-холестерол 4.0–4.9	1
<u>ДНК анализ</u>	
Функционална мутация на <i>LDL-R</i> , <i>apo B</i> или <i>PCSK9</i> гени	8
<u>Диагноза - базира се на общия брой точки</u>	
Дефинитивна FH	>8
Вероятна FH	6–8
Възможна FH	3–5
Малковероятна FH	<3

Семейна анамнеза за повишен LDL-C > 95 перцентил според възраст и пол



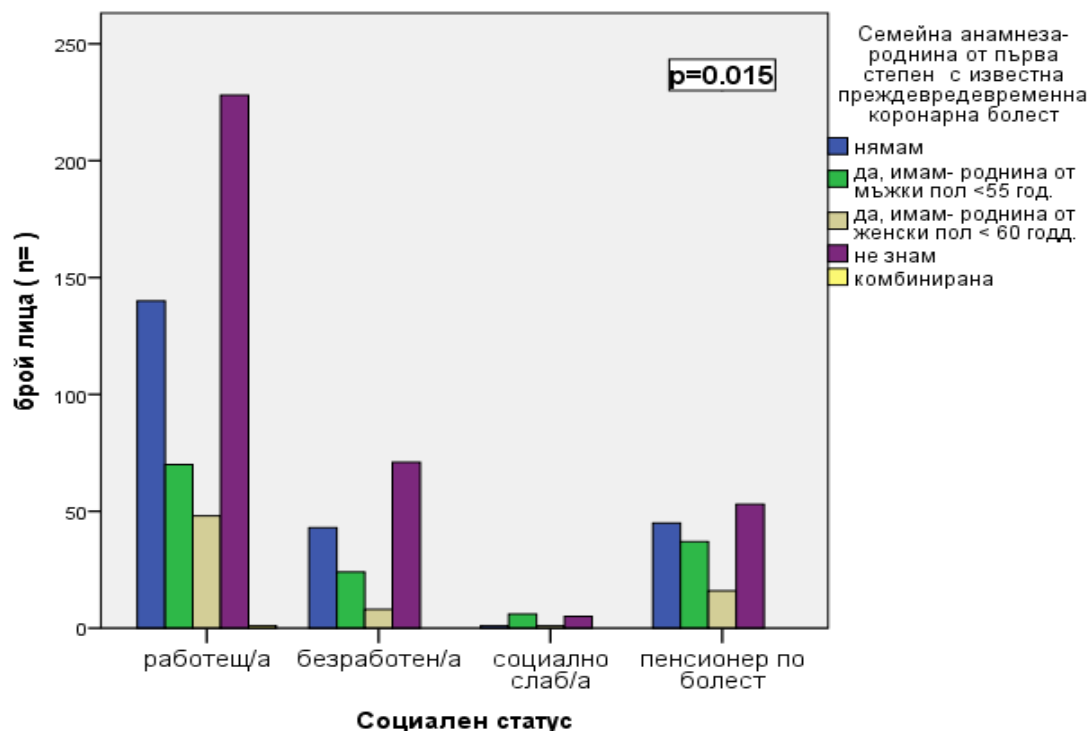
Фиг.15. Семейна анамнеза за повишен LDL-C > 95 перцентил според възраст и пола

Семейна анамнеза- роднина от първа степен с известна преждевременно коронарна болест

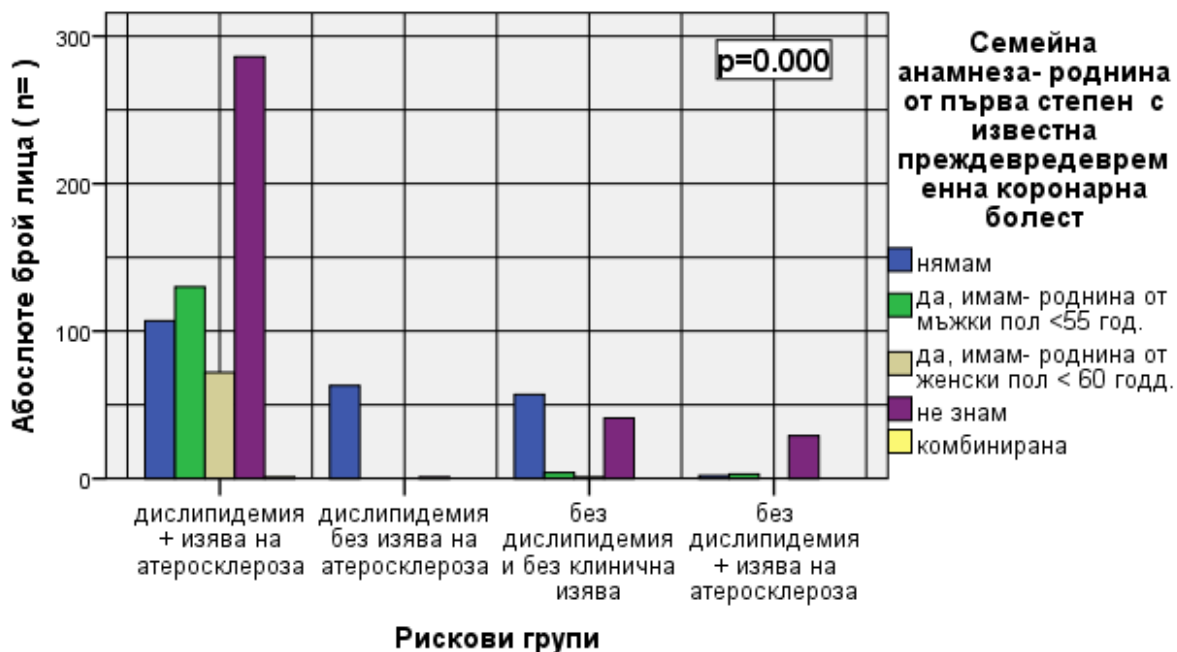


Фиг.16. Семейна анамнеза за преждевременна КАБ при роднини от първа линия (родител, потомство, брат/сестра)

Установи се висок дял на лицата, които не знаят от една страна дали някой от роднините от първа линия има повишено ниво на LDL-C- 56,21% (n= 448), а от друга- за наличието на преждевременна КАБ – при 44,79%. Липсата на информираност по тези показатели може да доведе до пропуск в диагностичния процес и неправилно разпределение на даден пациент в дадената FH-група и подценяване на риска, както смятаме, че при една немалка част от нашите пациенти се случва. За разлика от България, в Холандия например процентът на тези лица с неясна фамилна анамнеза е много по-нисък. (164)



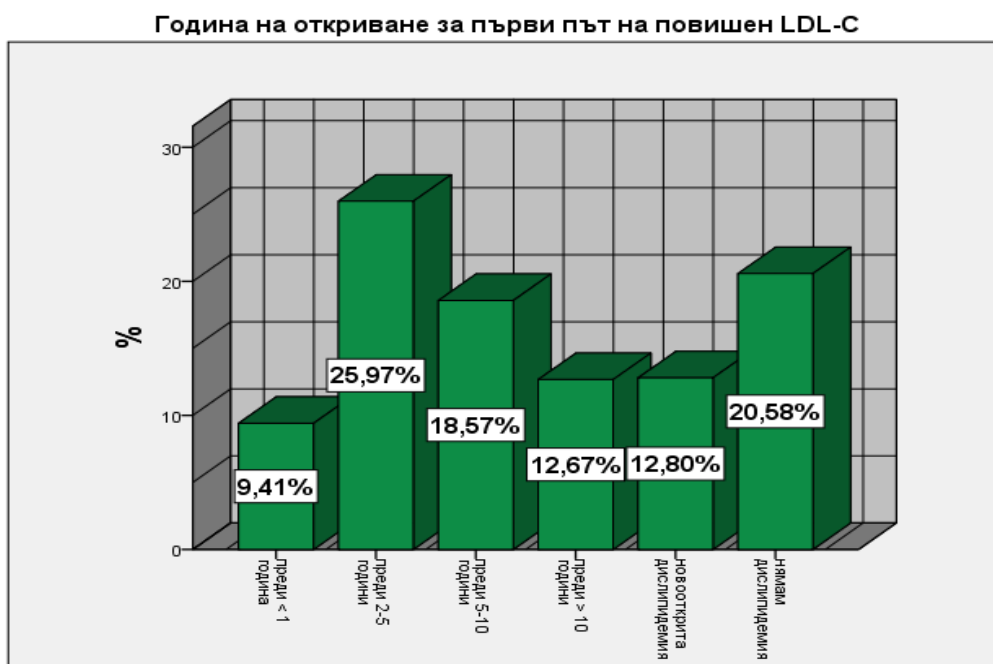
Фиг.17. Разпределение на информираността на пациентите по социален статус по отношение на семейната анамнеза за роднина от първа степен с известна преждевременна КАБ – $F= 3,115$; $p= 0.015$.



Фиг.18. Разпределение на информираността на пациентите по рискови групи по отношение на семейната анамнеза за роднина от първа степен с известна преждевременна КАБ – $F= 19,965$; $p= 0.000$

Нашите наблюдения показваха, че най-информирани за семейната си анамнеза са работещите, лицата с по-високо образование, хората, живеещи в градовете, както и тези с вече изявена атеросклероза. Следователно наличието на по-голяма информираност, по-високата здравна култура вероятно обусловени от образованието и по-добър стандарт на живот, предопределя и по-добро познание на семейната анамнеза и връзката ѝ с придружаващите заболявания.

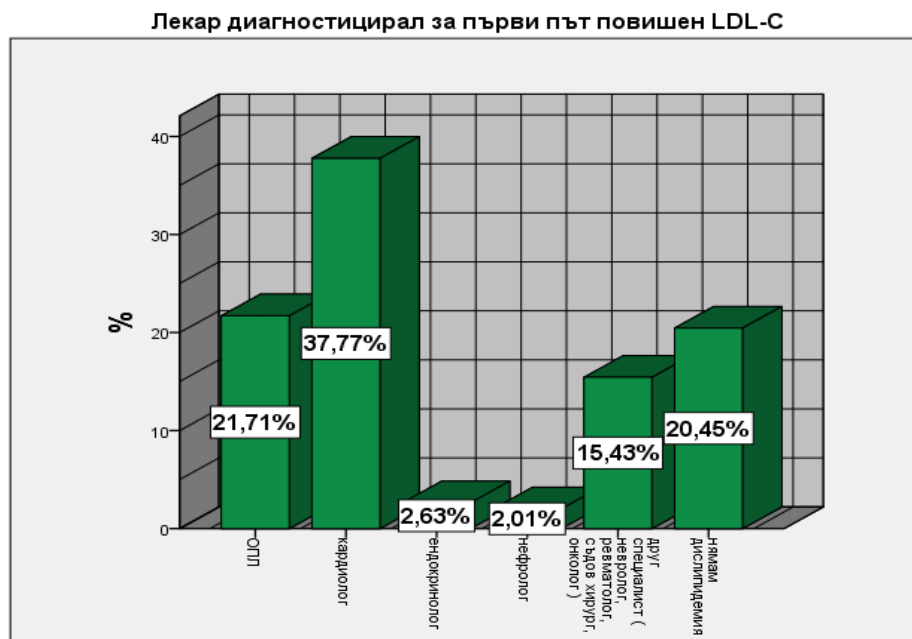
Дислипидемията като рисков фактор за атеросклероза



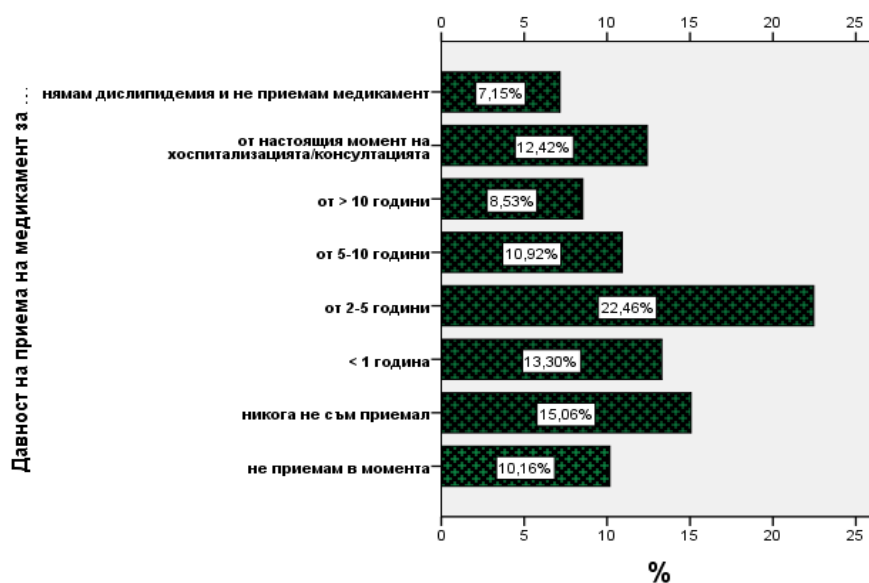
Фиг.19. Давност на дислипидемията- година на откриване на повишен LDL-C.

Голям бе относителния дял на лицата с голяма давност на дислипидемията - 5-10 години - при 18,57% и n=148; над 10 години - при 12,67% и n=101. По отношение на давността на дислипидемията се установи статистическа достоверност ($p < 0.05$), че лицата, които са по – образовани, с по-добър социален статус, в градовете и от български произход са с по-висока давност на дислипидемията.

Преобладава ролята на кардиолога в диагностиката – при 37,77 % от лицата, следван от ОПЛ - 21,71 %.



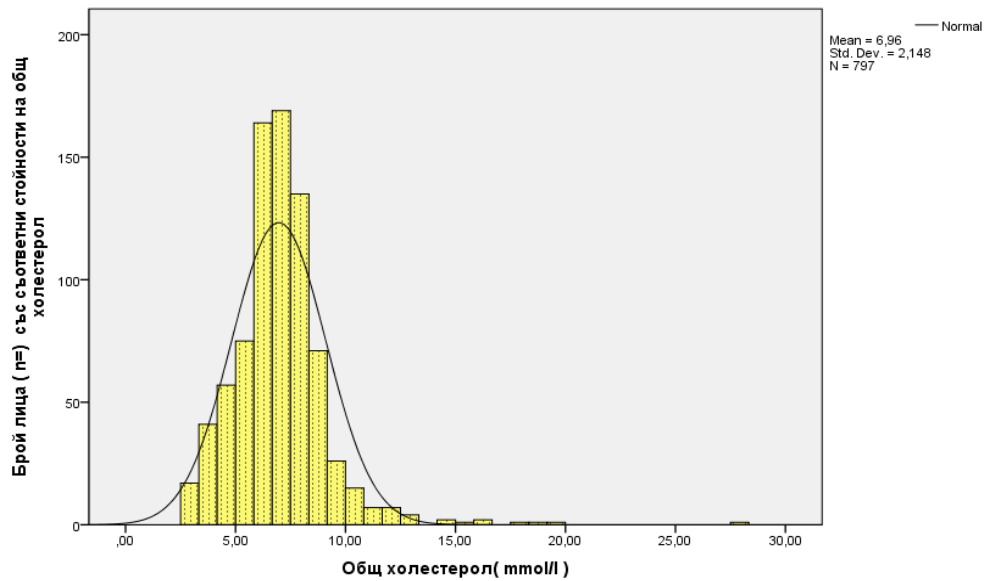
Фиг.20. Лекар диагностицирал за първи път високите стойности на LDL-C сред изследваната популация



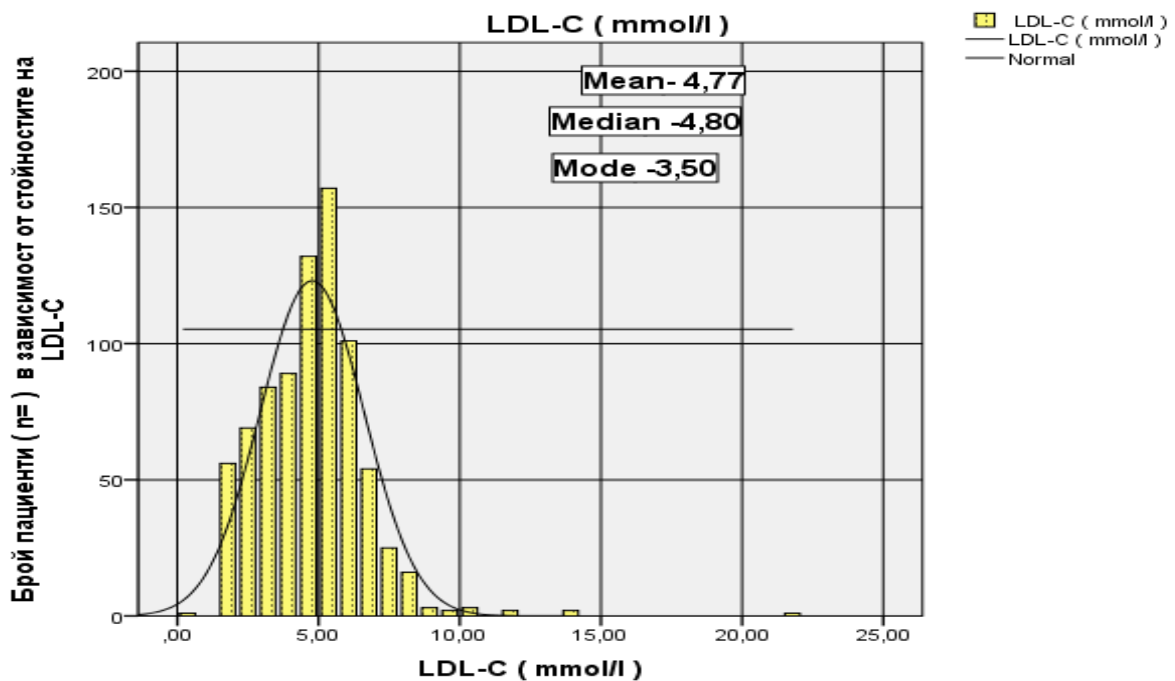
Фиг.21 . Давност на прием на медикамент за понижаване на холестерола

На следващите хистограми ще бъдат представени резултатите от липидния профил на изучаваните пациенти - анализът влиза в съображение при определяне на ФХХ-групи с пациенти. Този анализ се прилага

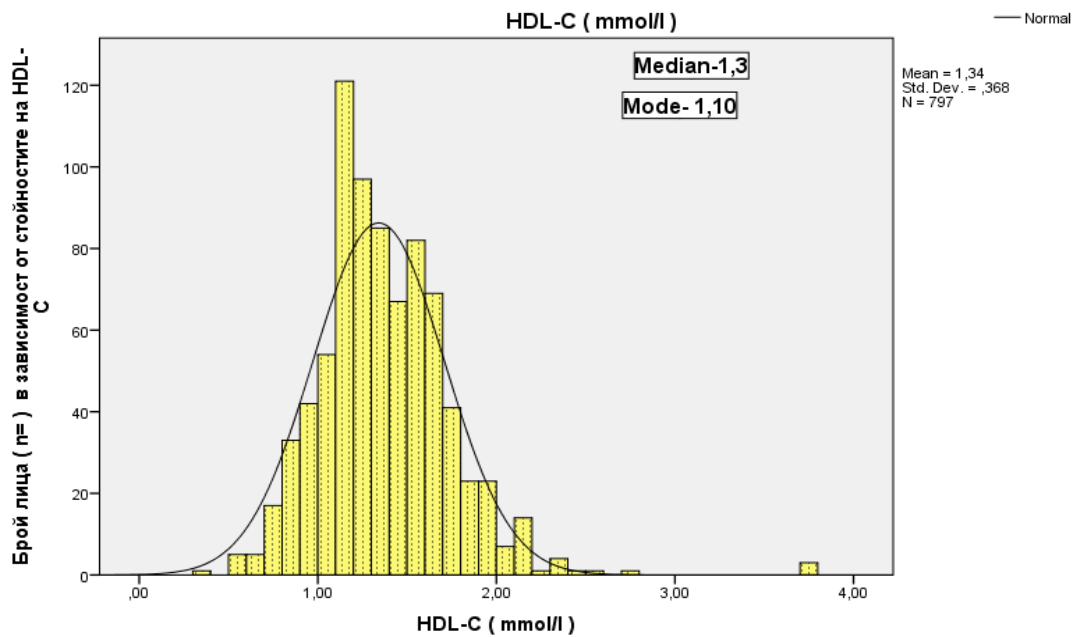
задължително при клиничната диагностика в редица страни, а в България сме в началото на работата си по този въпрос. (132)



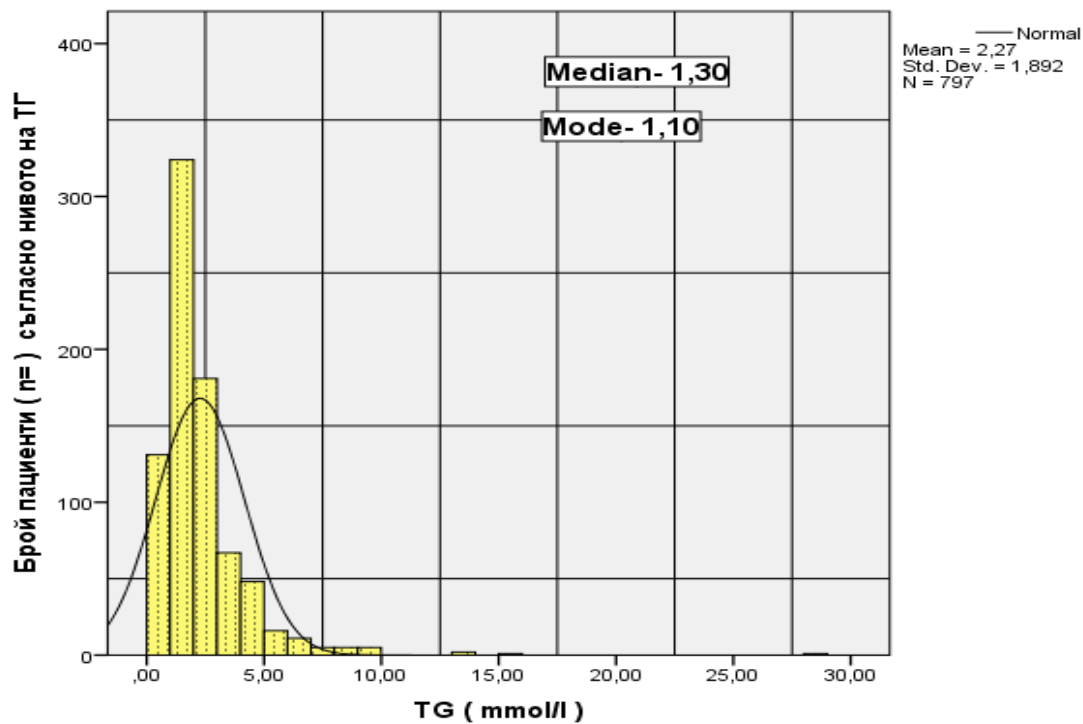
Фиг.22. Разпределение на нивата на общия серумен холестерол (mmol/l) спрямо броя пациенти. Наблюдава се т.нар. Гаусово разпределение на стойностите, при което медианата, модата и средната аритметична величина на практика са еднакви числа.



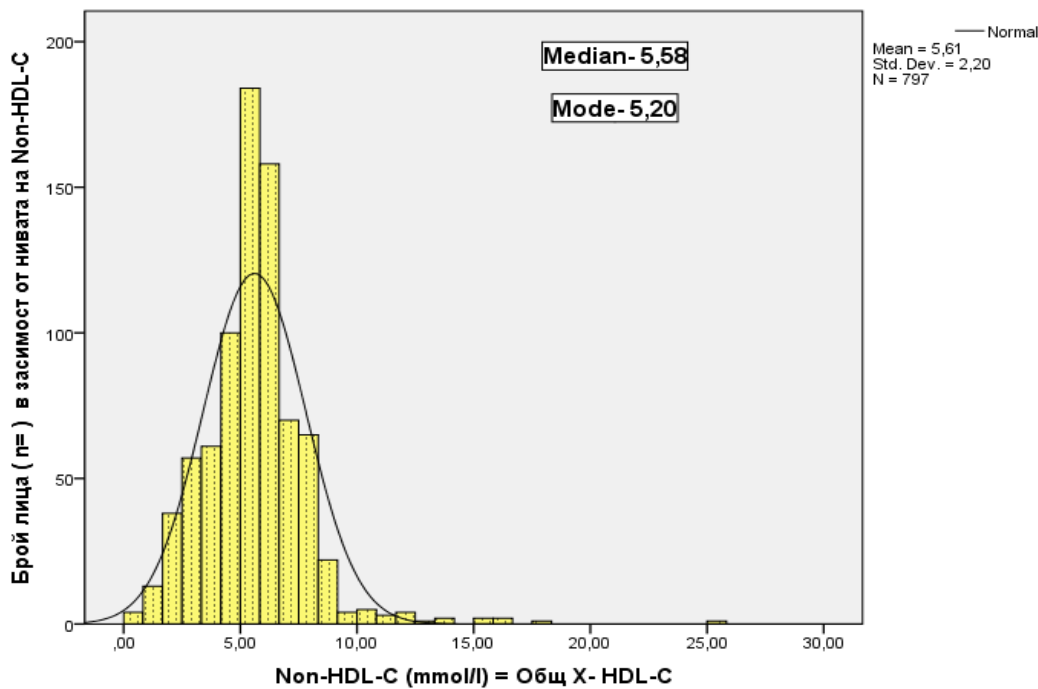
Фиг.23. Разпределение на нивата на LDL-C (mmol/l)



Фиг.24. Вариационен ред от стойности на HDL-C. Наблюдава се нормално симетрично – Гаус-Лапласово разпределение



Фиг.25. Разпределение на броя пациенти според стойностите на ТГ в кръвта



Фиг.26. Non-HDL-C (mmol/l)

Non - HDL- C се смята нов рисков маркер за ССЗ. Използвахме следните граници в зависимост от стойността на Non-HDL-C, определящи съответния сърдечно-съдов риск:

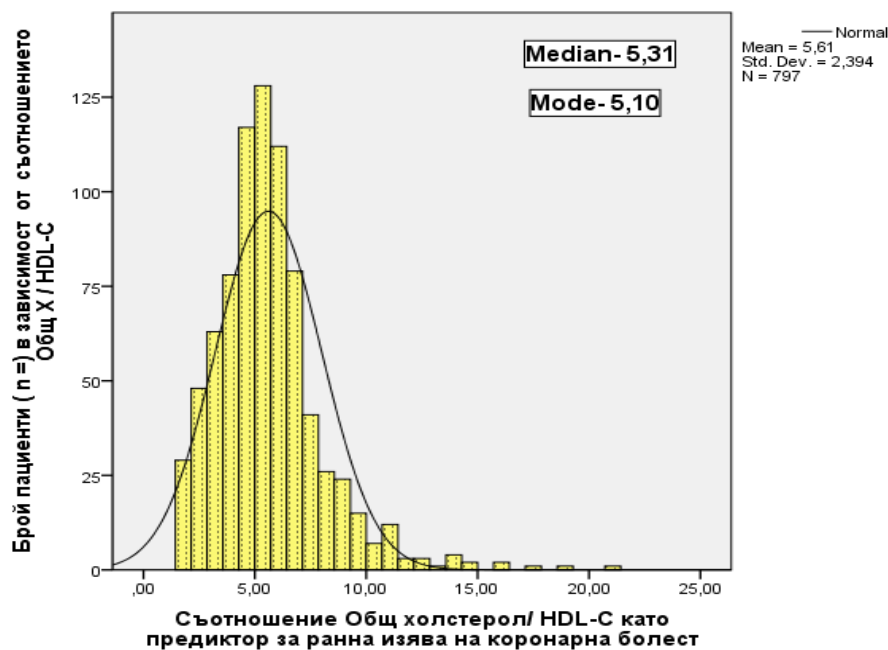
- над 220 mg / dL (5,7 mmol / L) се счита за много висок СС риск
- 190 - 219 mg / dL (4.9 - 5.6 mmol / L) се счита за висок СС риск
- 160 - 189 mg / dL (4,1 - 4,8 mmol / L) се счита за гранично висок СС риск
- 130 - 159 mg / dL (3,4 - 4,0 mmol / L) се считат за гранични стойности
- под 130 mg / dL (под 3,4 mmol / L) се считат за нормални за хора с риск от сърдечно заболяване
- под 100 mg / dL (под 2,6 mmol / L) се считат за нормални за хора с много висок риск от сърдечно-съдово заболяване

Установихме, че 68,6 % от всички лица имат нива на Non-HDL-C $\geq 4,9$ mmol/l, което означава - 547 лица с повишен сърдечно – съдов риск от изследваната група като при почти всички от тях е установено, че имат изявена атеросклероза в различните ѝ клинични форми. Стойността на Non-HDL-C, която се среща с най-голяма честота във вариационния ред е 5,20 mmol/l – висок риск .

Друг маркер, който също се обсъжда в оценката на сърдечно-съдовия риск като предиктор за ранна изява на коронарна артериална болест е съотношението Общ холестерол/ HDL-C. В хода на изучаването на основните проблеми в настоящия труд дефинирахме следните рискови групи:

- съотношение Общ холестерол/ HDL-C < 5 – нормален риск
- съотношение Общ холестерол/ HDL-C = 5-20 - висок риск
- съотношение Общ холестерол/ HDL-C > 20 – много висок риск

На следващата хистограма е дадено разпределението във вариационния ред на това съотношение, като както модата, така и медианата на разпределение е със стойности над 5, което показва повишен риск от преждевременно коронарно събитие в изследваната група.



Фиг.27. Разпределение на стойностите от съотношението Общ X/ HDL-C и брой пациенти, съответстващи на тях.

Само 1 пациент (0,1 %) от изследваните лица бе със съотношение Общ X/ HDL-C = 21 и бе отнесено в категорията на много висок риск; 85,4 % (n=681) са с установен висок риск; останалите 14,4 % (n=115) са с нормален риск от възникване на КАБ.

Обобщихме основните причини за вторична дислипидемия, които открихме сред изследваните лица в следващата таблица:

Табл.12. Причини за вторична дислипидемия

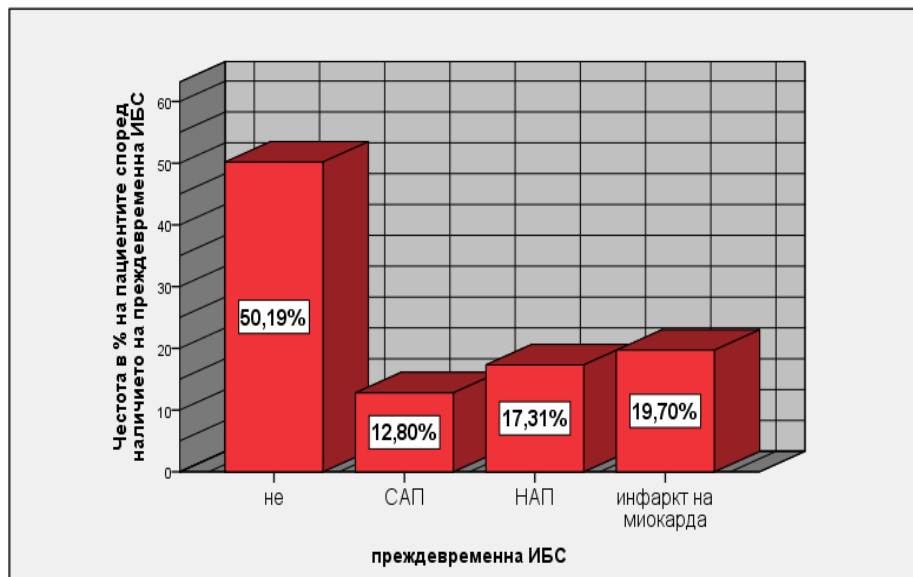
Причини за вторична дислипидемия	Брой пациенти (n=)	%
няма	697	87,5
хипотиреоидизъм	12	1,5
ЗД	77	9,7
хипотиреоидизъм + ЗД	5	0,6
интрахепатална холестаза + ЗД	1	0,1
нефротичен синдром	1	0,1
хроничен хепатит	2	0,3
първична билиарна цироза	1	0,1
синдром н Cushing	1	0,1
Общо	797	100,0

Оценихме наличието на физикални белези за повишени нива на общия и LDL- С - аркус корнеалис - като нито един от изследваните пациенти не го притежаваше. По отношение на сухожилни ксантоми – само при едно от изследваните лица – ЖЕНА - открихме наличие на сухожилни ксантоми по екстензорните сухожилия по ръцете и Ахилесовото сухожилие на двата крайника. Наблюдава се в световен мащаб все по-малко лица с физикални промени, насочващи вниманието към по-високи нива на липидите. Прилагаме снимков материал на обективния статус на пациентката:



Снимка 1 и 2 на физикални промени при фамилна хиперхолестеролемия на пациентка анкетирана и изследвана по време на проучването

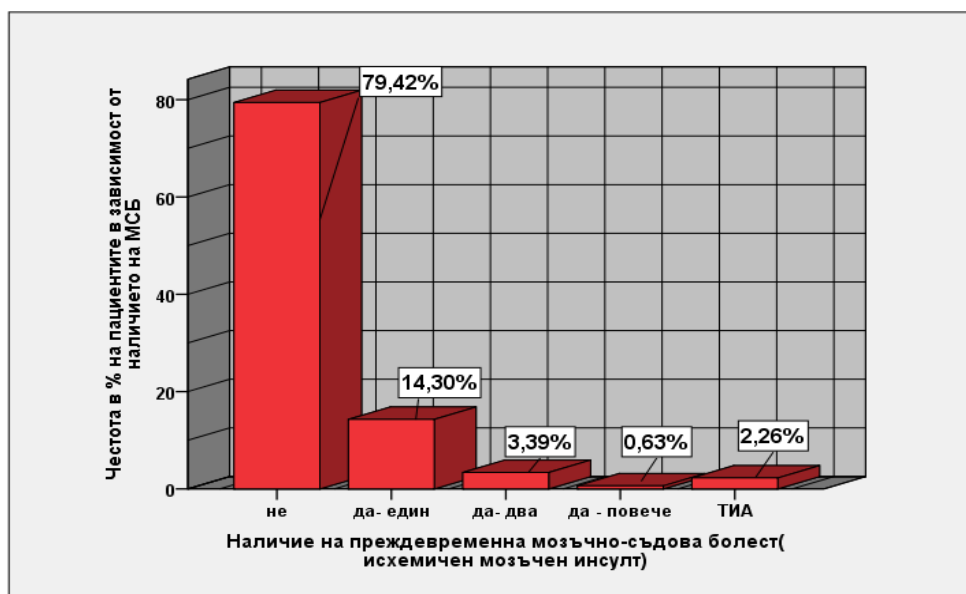
В Холандските критерии за оценка наличието на ФХХ влиза в съображение клиничната анамнеза при пациента за наличие на преждевременна КАБ, МСБ, ПАБ:



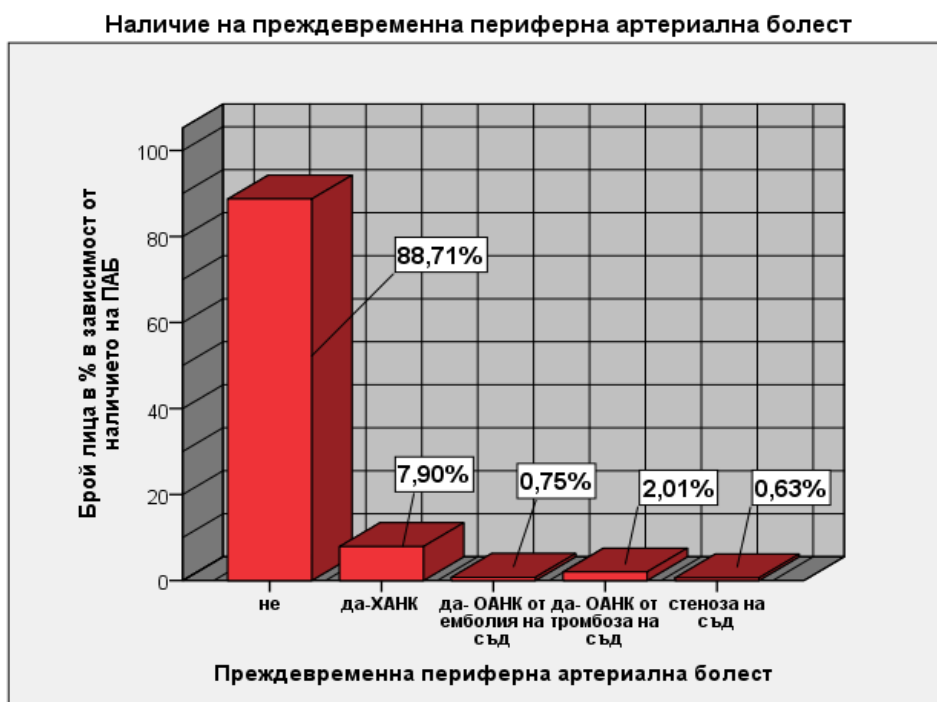
Фиг.28. Честота на пациентите в % в зависимост от основните прояви на ИБС

При половината от изследваните лица – 50,2 % липсва изявена преждевременна ИБС. От другата половина – при близо 20 % е регистриран преживян ОМИ.

По отношение на втората клинична форма на атеросклероза - с мозъчно-съдова локализация, установихме, че исхемичен мозъчен инсулт не се наблюдава при 79,4 % (n=633). От останалите лица с прояви най - голям е делът на лицата с 1 ИМИ- 14,30%.



Фиг.29. Разпределение на пациентите в зависимост от наличието на преждевременен исхемичен мозъчен инсулт.



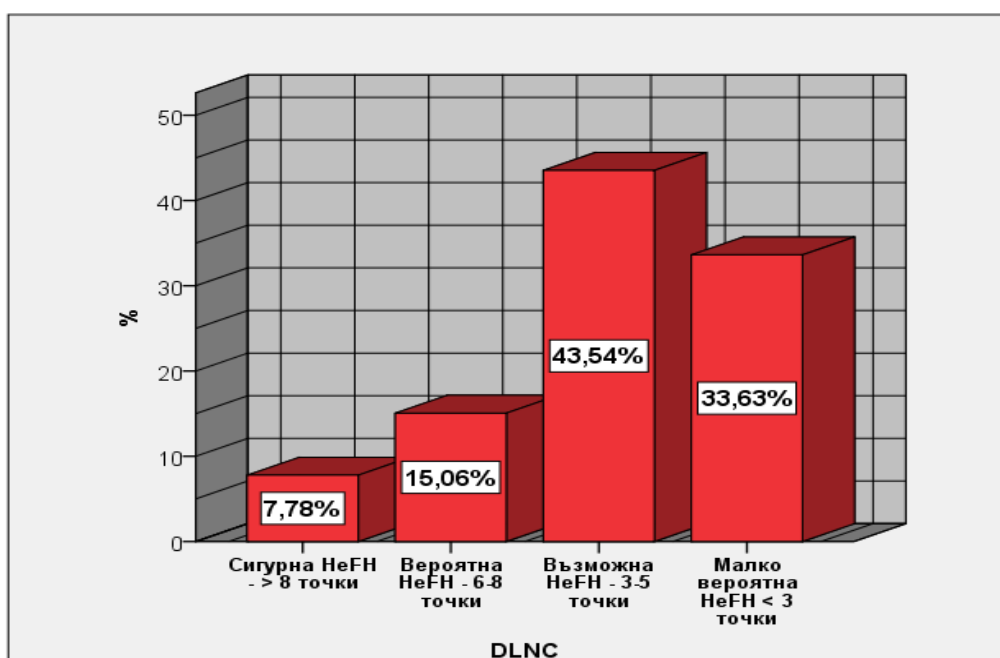
Фиг.30. Наличие на преждевременна ПАБ

Отново голям е дялът на лицата без прояви на ПАБ – $n = 707$ лица, при останалите най-голям е броят на лицата с ХАНК – $n = 63$ лица. От анализа до тук можем да заключим, че КАБ е по-често срещата форма или може би по-активно търсената клинична изява на атеросклероза при пациенти с ФХХ. Остават оскъдни данните в литературата относно ФХХ в контекста на мозъчната и периферно-съдовата патология. Това се потвърждава и в нашето изследване. (197, 198, 199)

След анализ на основните компоненти необходими за оценка на пациентите по DLNC събрахме получените точки и в зависимост от тях разпределихме пациентите в групи на сигурна, вероятна, възможна и малко вероятна HeFH. Установихме относително висок дял на лицата със сигурна ФХХ. При своите проучвания редица автори описват в литературата честота на ФХ 1:250 (102,103). В нашето проучване тя бе много по-висока - приблизително 20:250, ако се отчете само сигурната. Ако към нея се добави и броят лица с възможна, честотата нараства още повече.

Таб.13. Групи пациенти с НеФН според DLNC

Пациенти с НеФН според DLNC	Брой лица (n=)	Честота (%)
Сигурна НеФН - > 8 точки	62	7,8
Вероятна НеФН - 6-8 точки	120	15,1
Възможна НеФН - 3-5 точки	347	43,5
Малко вероятна НеФН < 3 точки	268	33,6
Общо	797	100,0



Фиг.31. Групиране на пациентите в зависимост от DLNC

В разглежданите ФХХ-групи се установи по-висок дял на мъжете спрямо жените по пол със статистически достоверна значимост. Най-голям е броят на лицата оценени като такива с вероятна и малко вероятна ФХ във възрастта 51-55 години и 56-60 години. Лицата със сигурна ФХ са основно във възрастта след 46 години, в която са се появили в по-голям процент от случаите усложненията. Всичко това показва ненавременна диагностика ФХХ - все още огромен проблем в световен мащаб. (129)

Табл.14. Разпределение на пациентите с ФХХ по възрастови групи

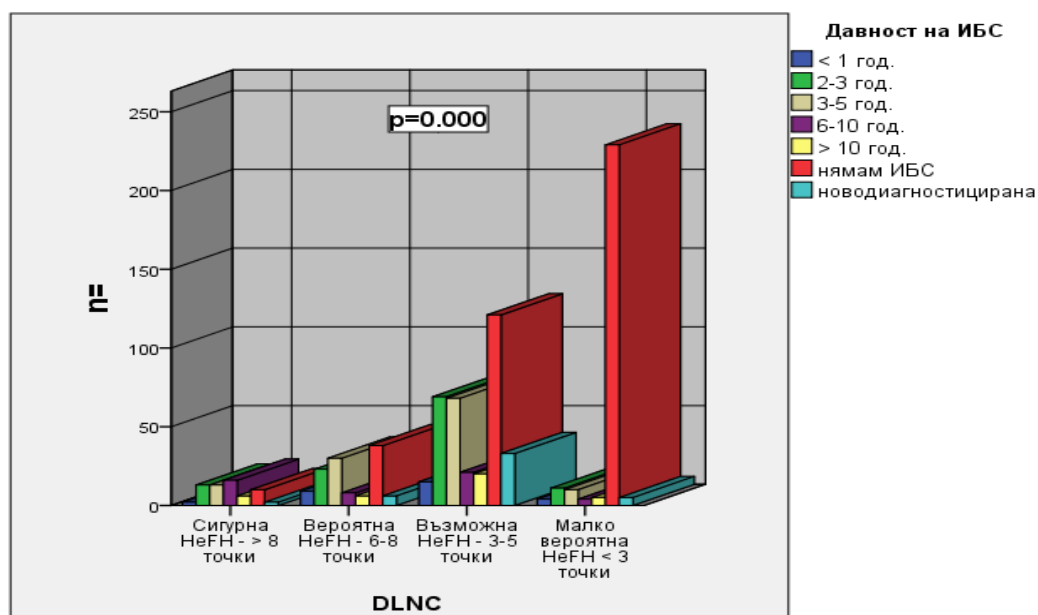
Възрастова група	DLNC- групи				Общо (n)
	Сигурна НеFH - > 8 точки	Вероятна НеFH - 6-8 точки	Възможна НеFH - 3-5 точки	Малко вероятна НеFH < 3 точки	
< 30 год.	2	6	5	20	33
30-34 год.	1	1	8	1	11
35-39 год.	3	3	2	4	12
40-45 год.	6	12	25	12	55
46-50 год.	22	30	74	53	179
51-55 год.	22	58	154	126	360
56-60 год.	6	10	79	52	147
Общо	62	120	347	268	797

3.ИБС и FH.

Най-голям е броят на пациенти с ОМИ – n=81 в групата с възможна ФХХ; с прояви на НАП в същата група са n=76, а на САП- n=65 лица. При голяма част от тези лица няма информация за фамилност ето защо те са попаднали в тази категория.

Табл.15. Разпределение на различните форми на ИБС сред пациентите с групите за ФХ. df= 3; F= 70,728; p= 0.000

DLNC-групи	Наличие на ИБС				Общо (n=)
	не	САП	НАП	инфаркт на миокарда	
Сигурна НеFH - > 8 точки	10	8	18	26	62
Вероятна НеFH - 6-8 точки	37	14	32	37	120
Възможна НеFH - 3-5 точки	125	65	76	81	347
Малко вероятна НеFH < 3 точки	228	15	12	13	268
Общо (n=)	400	102	138	157	797



Фиг.32. Разпределение на пациентите според продължителността на ИБС в различните ФН -групи.

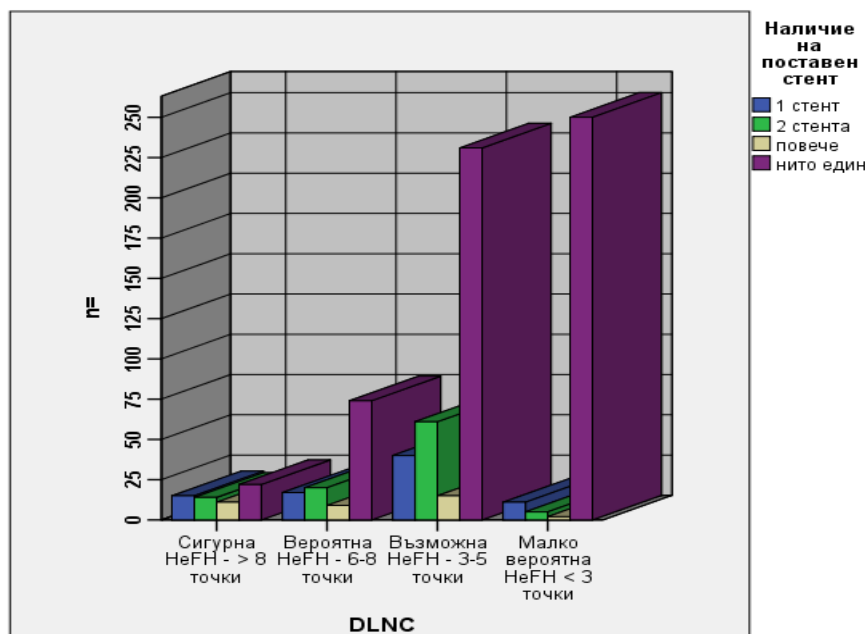
Установихме най-голяма давност на КАБ над 10 години в групата с възможна ФХХ - при n= 20 лица. При останалите групи броят на лицата с такава давност е равен. При 46 от лицата е новодиагностицирана към момента на хоспитализацията ИБС.

Табл.16. Разпределение на пациентите от различните ФН –групи според честотата на преживян ОМИ

DLNC групи	Честота на преживян ОМИ; p= 0.000				Общо (n=)
	1 път	2 пъти	3 и повече пъти	ниито веднъж	
Сигурна НеФН - > 8 точки	20	3	4	35	62
Вероятна НеФН – 6-8 точки	30	10	3	77	120
Възможна НеФН – 3-5 точки	75	20	3	249	347
Малко вероятна НеФН < 3 точки	9	5	0	254	268
Общо (n=)	134	38	10	615	797

В отделните групи с ФХ по DLNC беше разгледана честотата на преживян ОМИ. Най-голям е броят на лицата с 1 ОМИ - общо 134 като 75 от тях са в групата с възможна ФХ. Преживяни три и повече ОМИ като

показател е с еднакъв брой сред лицата в групите с по-висок брой точки по Холандските критерии.



Фиг.33. Наличие на PCI и поставен стент при пациенти оценени за FH (p= 0,000).

При 220 от лицата проведената СКАГ е завършила с ПКИ. Най-голям е относителния дял на лицата с поставени 2 стента - n=100(p=0.000). За разлика от интервенционалното лечение, хирургична реваскуларизация е провеждана при много малък брой от нашите пациенти - n=64.

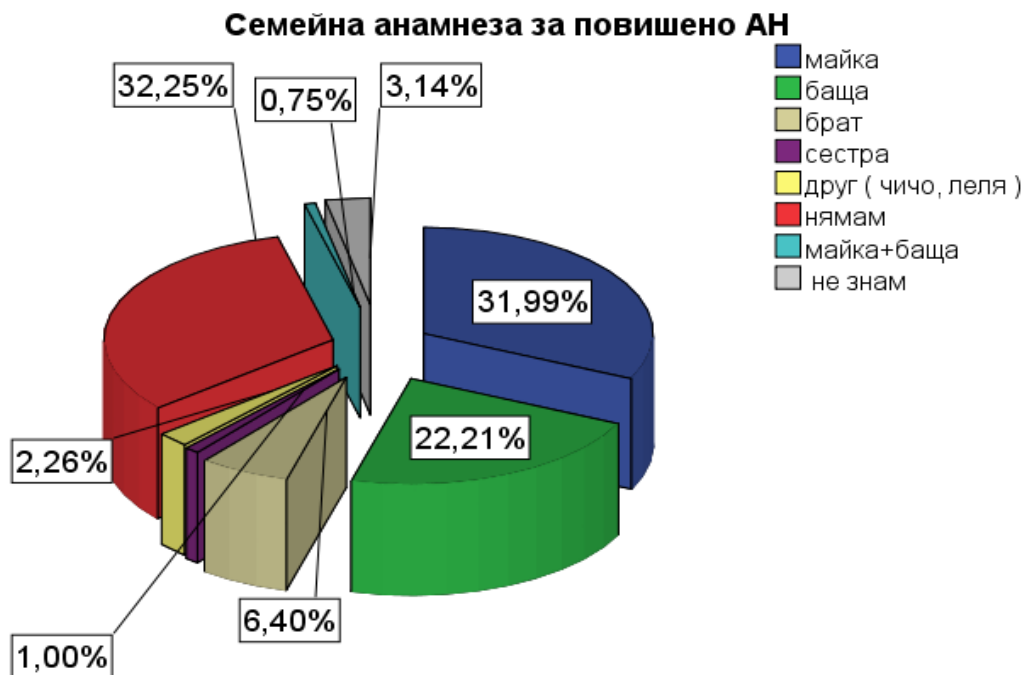
Честота на хоспитализациите за КАБ показва, че в групата със сигурна ФХ най-много са лицата с две хоспитализации - n=26, следвани от тези с 3 и повече хоспитализации – n=18. Същата тенденция се наблюдава и в групите с вероятна и възможна ФХХ.

Табл.17. Честота на хоспитализациите по повод на ИБС

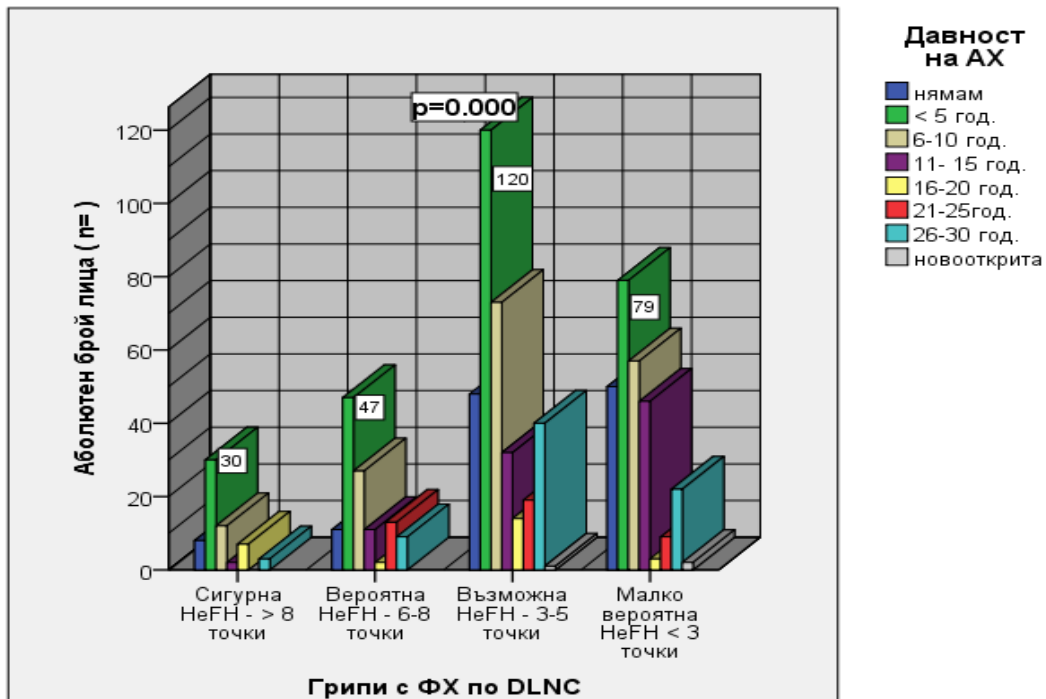
Групи пациенти оценени по DLNC	Честота на хоспитализациите по повод на ИБС				Общо (n=)
	една	две	три или повече	нито една	
Сигурна НеФН - > 8 точки	8	26	18	10	62
Вероятна НеФН - 6-8 точки	15	41	27	37	120
Възможна НеФН - 3-5 точки	54	102	56	135	347
Малко вероятна НеФН < 3 точки	17	16	11	224	268
Общо	94	185	112	406	797

4. Артериална хипертония и ГН.

Интересен бе фактът по отношение на фамилната анамнеза за АХ, че в сравнение с тази за ИБС и дислипидемия, пациентите са по-добре информирани. Само при $n = 25$ (едва 3,1 %) от анкетираните са посочили, че не знаят дали имат в семейството си лице с повишено АН. Това потвърждава факта, че у нас АХ е водещ РФ, но и разпознаваемо заболяване от страна на пациентите.

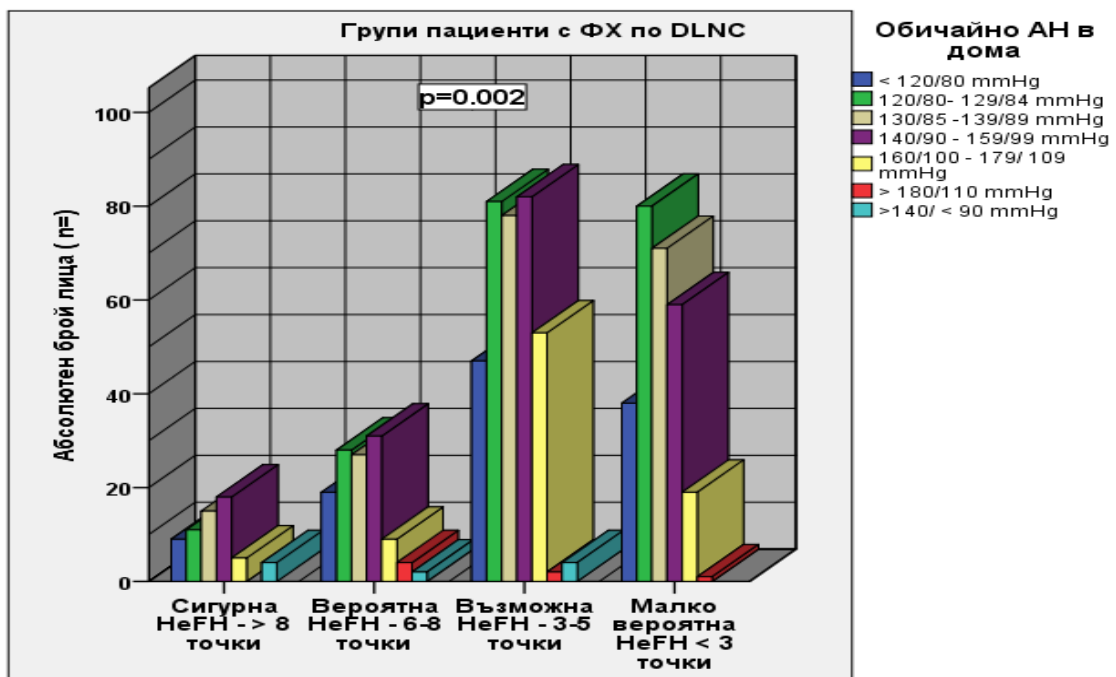


Фиг.34. Информираност относно фамилната анамнеза за АХ сред изследваните лица



Фиг.35. Сравняване на групите с ФН по отношение на наличието и давността на АХ

Във всички групи най-висок е броят на лицата с давност на АХ под 5 години, а само в групите с малко вероятна ФХ и възможна се откриват лица с новодиагностицирана такава.

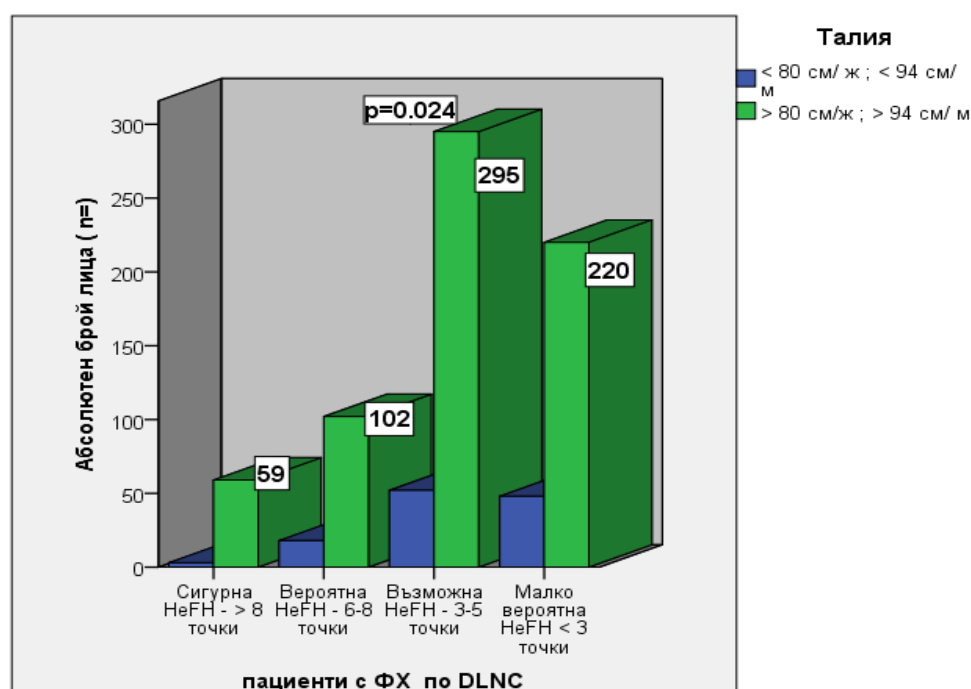


Фиг.36. Разпределение на обичайно АН в дома сред пациентите оценени за ФХ по DLNC

В групата на пациентите със сигурна ФХ преобладават лицата с добър контрол на АН в дома < 140/ 90 ммЖ – n=45. Най-голям е абсолютния брой на лицата с АН между 140/90-159/99 ммЖ. В тази група на пациенти с ФХ (> 8 точки) липсват такива с АН > 180/100 ммЖ, докато в другите 3 групи такива са налице.

5.Телесно тегло и ЗД при пациенти с ФХ.

Обект на нашето изследване бе и антропометрия на пациентите.



Фиг.37. Разпределение на пациентите в зависимост от обиколката на талията сред групите за ФН.

Табл.17. Обобщение на данните за телесно тегло, обиколка на талия, ханш, отношение талия / ханш при пациентите в проучването.

		Височина (см)	Телесно тегло (кг)	Обиколка на талията (см)	Обиколка на ханша (см)	Отношение талия/ханш (W/H Ratio)
N=	Valid	797	797	797	797	797
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		169,916	77,241	95,481	93,868	1,023
Median		170,000	78,000	92,000	92,000	1,056
Mode		160,0	80,0	90,0	90,0	1,1
Std. Deviation		7,7980	14,8422	11,1932	10,7201	0,1179
Minimum		130,0	48,0	73,0	65,0	0,8
Maximum		188,0	140,0	145,0	159,0	1,5

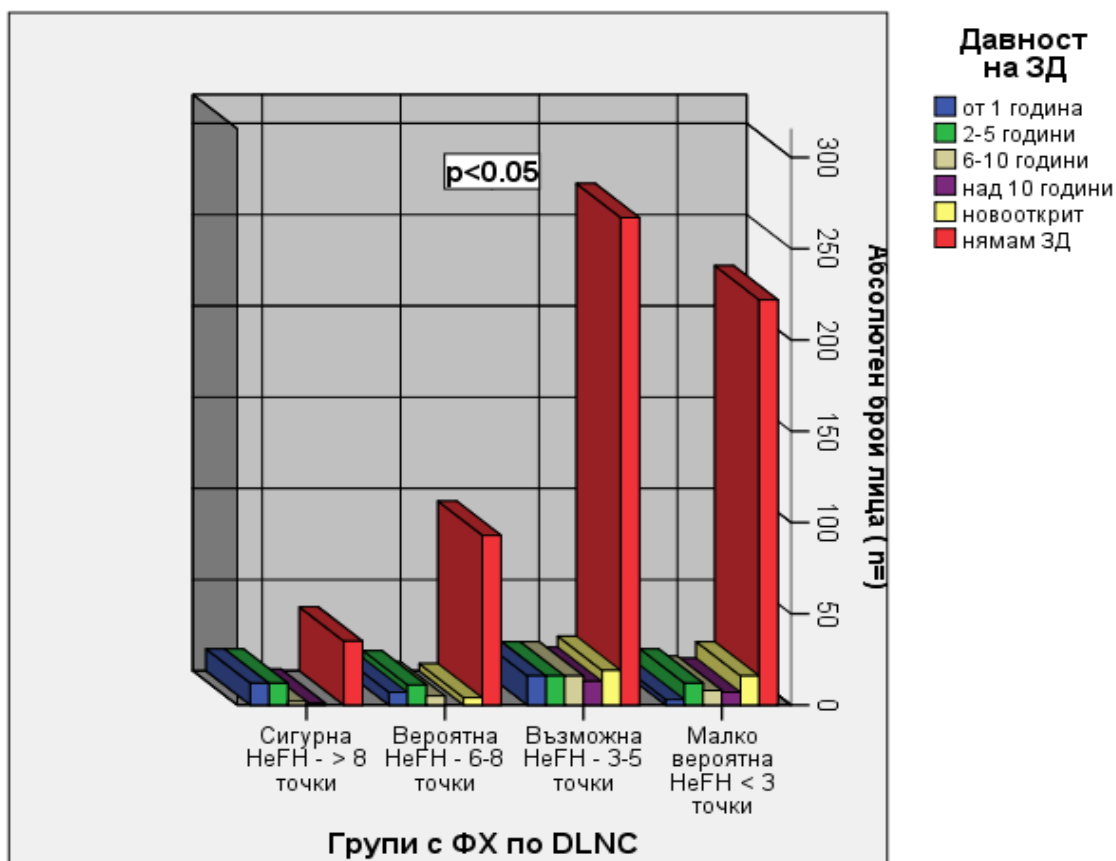
Значимите различия между отделните ФХ-групи се потвърдиха с $p=0.024$, като коремното затлъстяване е по-често срещано в групата с възможна и малко вероятна ФХ. В групата със сигурна ФХ- 59 от общо 62 лица са с талия над нормата, което показва веднага потвърдителния характер на връзката между коремния тип затлъстяване и СС риск, който е и дори клинично изявен в тази група. (182,194)

Наличието на ЗД сред лицата оценени по DLNC показва следното разпределение:

Табл.21. Разпределение на пациентите със ЗД в различните групи с ФН.

Групи с ФХ по DLNC	Захарен диабет					Общо (n=)
	нямам	нарушен въглехидратен толеранс	ЗД тип 1	ЗД тип 2	Новодиагностициран	
Сигурна НеФН - > 8 точки	36	2	0	24	0	62
Вероятна НеФН - 6-8 точки	94	1	4	21	0	120
Възможна НеФН - 3-5 точки	282	9	9	44	3	347
Малко вероятна НеФН < 3 точки	233	4	3	27	1	268
Общо	645	16	16	116	4	797

Установи се статистически достоверна разлика между изучаваните групи по отношение на ЗД- **$F=7.042$ и $p=0.000$** . Най-голям е броят на лицата със ЗД тип 2- $n=116$. Наблюдава се по-висока честота на ЗД тип 2 в сравнение със ЗД тип 1 и НВТ в групата с възможна ФХ. При останалите 3 групи броят пациенти със ЗД е еднакъв.



Фиг.38. Давност на ЗД при пациенти с ФХ оценени по DLNC.

Най-голям брой лица с давност на ЗД < 1 година, между 2-5 години и между 6-10 години има в групата с възможна ФХ- $n=16/n=16/n=16$ пациента. Отново в същата група давността на ЗД > 10 години е най-голяма –при $n=13$ лица, както и броя на лицата с новооткрит ЗД по време на изследването бе $n=19$.

6. Лечение на дислипидемиите

В нашето проучване бе изследвано медикаментозното лечение на дислипидемиите:

Табл.21. Вид на медикамента за лечение на дислипидемията

Лечение на дислипидемията	Абсол. брой (n=)	%	Кум. %
Не се провежда	221	27,7	27,7
стати́н	414	51,9	79,7
фи́брат	9	1,1	80,8
езетими́б	24	3,0	83,8
никотинова киселина	1	0,1	83,9
PCSK9 инхибитор	10	1,3	85,2
няма данни	1	0,1	85,3
стати́н+ фи́брат	17	2,1	87,5
стати́н + езетими́б	14	1,8	89,2
стати́н + фи́брат+ езетими́б	8	1,0	90,2
стати́н + PCSK9	64	8,0	98,2
стати́н + езетими́б + PCSK9	10	1,3	99,5
стати́н +фи́брат + PCSK9	2	0,3	99,7
езетими́б + PCSK9	2	0,3	100,0
Общо (n=)	797	100,0	

Потвърдиха се резултатите от световните източници, че първи избор за лечение на хиперхолестеролемията при пациенти с ФХ са стати́ните (216-224).

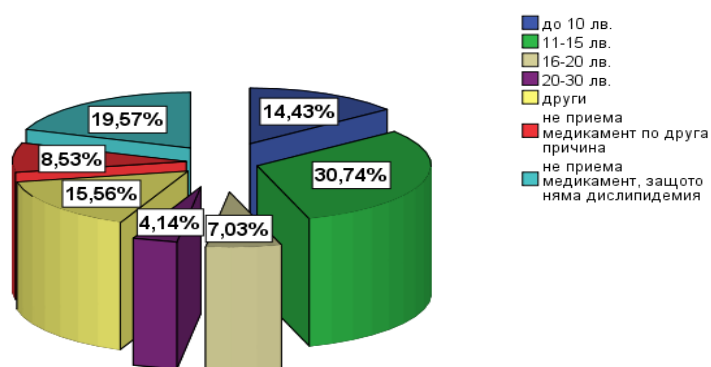
В литературата е описан най-добър ефект в реду́кция на холестерола от Аторвастаин 80мг и Росувастаин 40 мг. (213) Прави впечатление, че най-честа е употреба на Росувастаин от 20 мг при n=166 от всички анкети́рани лица в лечението на дислипидемии́те, следван от Росувастаин от 10 мг при n=118. Аторвастин 80 мг има само при 3 лица, а Росувастаин 40 мг- само при 19 от всички изследвани. Това показва широко използване на субоптимални дози стати́н, което е и вероятна причина за недобри резултати в постигане на контрола на липидите.

Табл.22. Вид и доза на статина в мг

Вид статин	Брой лица (n=)	%	Кум. %
не приема	245	30,7	30,7
Росувастатин 5 мг	36	4,5	35,3
Росувастатин 10 мг	118	14,8	50,1
Росувастатин 15 мг	31	3,9	54,0
Росувастатин 20 мг	166	20,8	74,8
Аторвастатин 10 мг	48	6,0	80,8
Аторвастатин 20 мг	48	6,0	86,8
Аторвастатин 40 мг	54	6,8	93,6
Аторвастатин 80 мг	3	0,4	94,0
Симвастатин 10мг	16	2,0	96,0
Симвастатин 20 мг	11	1,4	97,4
Симвастатин 40 мг	2	0,3	97,6
Росувастатин 40 мг	19	2,4	100,0
Общо (n=)	797	100,0	

Установихме нисък месечен разход за лечение на дислипидемията - най-често между 11-15 лв / месечно. Следователно лечението би било ефективно при ниска финансова тежест за разлика от евентуални бъдещи последствия свързани с изява на клиничните форма на атеросклероза и ФХХ. Всички те са свързани с голяма тежест за обществото в социално-икономически план.

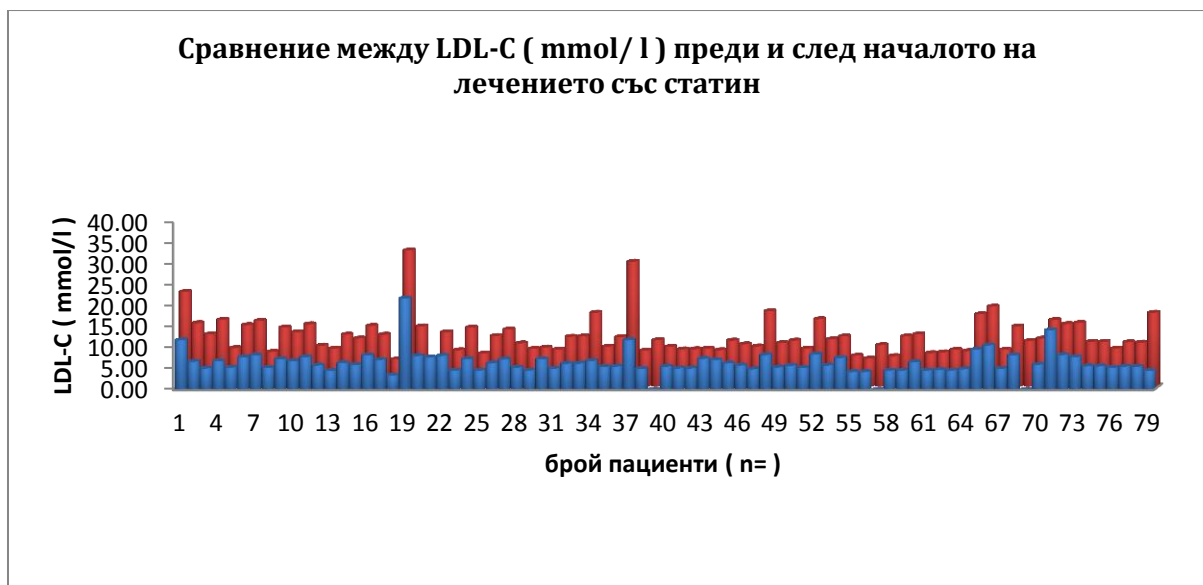
Разход за лечението дислипидемията/месечно



Фиг.39. Разпределение на разходите за лечение на дислипидемията в зависимост от вида на статина и пазарната цена

В хода на нашето проучване разгледахме по-детайлно една група пациенти, които са на лечение с PCSK9-инхибитори. Това представляваше особен интерес за нас поради факта, че лечението с този тип медикамент е не само ново за България, но и за редица други страни в Европа и по света. То е скъпо и към момента се финансира от Националната здравноосигурителна каса на страната. Лечението с PCSK9i е обект на интерес и на редица автори в литературата, тъй като до момента резултатите от него са наистина впечатляващи - постига се редукция до над 60 % от изходното ниво на LDL-C (244).

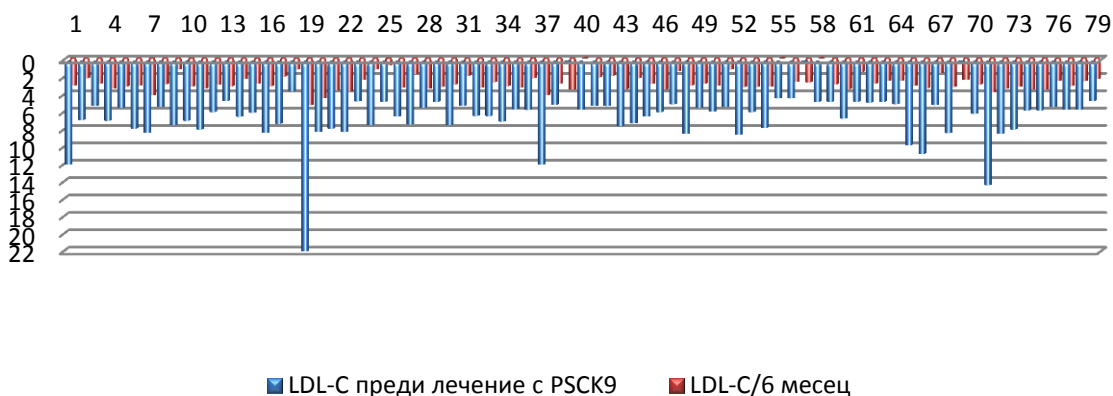
Броя на лицата, които бяха включени на лечение с този медикамент в рамките на изпитването беше 79 лица. Изследвахме нивата на LDL-C при тези лица преди началото на лечението със статин и след него :



Фиг.40. Редукция на LDL-C след приложението на статин. Въпреки лечението се запазват високите стойности на LDL-C. В червен цвят е посочена стойността на LDL-C преди лечението, а в син цвят- след лечението със статин.

Поради липса на прицелно понижаване на стойностите на LDL-C към терапията е добавен PCSK9i. На 6-я месец от лечението се наблюдава спад в LDL-C с достигнато 60 и над 60 % снижение отразено на следващата фигура:

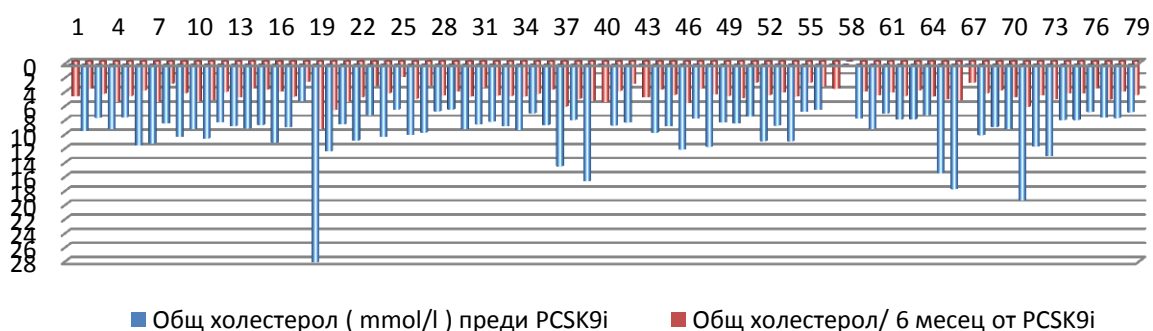
Редукция на LDL-C (mmol/l) на 6 месец от лечението с PCSK9i



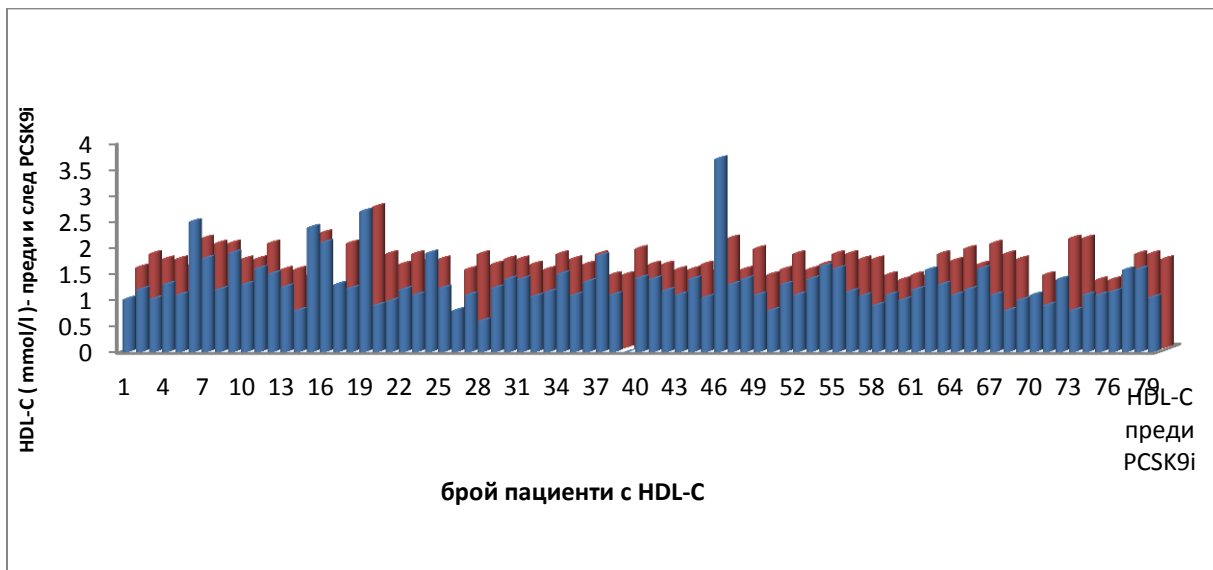
Фиг.41. Редукция на LDL-C след приложение на PCSK9 инхибитори на 6 месец от началото на лечението. При 99 % от лицата се наблюдава редукция на LDL-C като при някои от тях редукцията е близо 70 % от изходната стойност.

Резултатите в нашето проучване има важен потвърдителен характер предвид едва „прохождащата” терапия с този медикамент в България.(245,247) . Аналогично на LDL-C, на следващите графики представяме промените, които настъпват при Общия холестерол, HDL-C, TG.

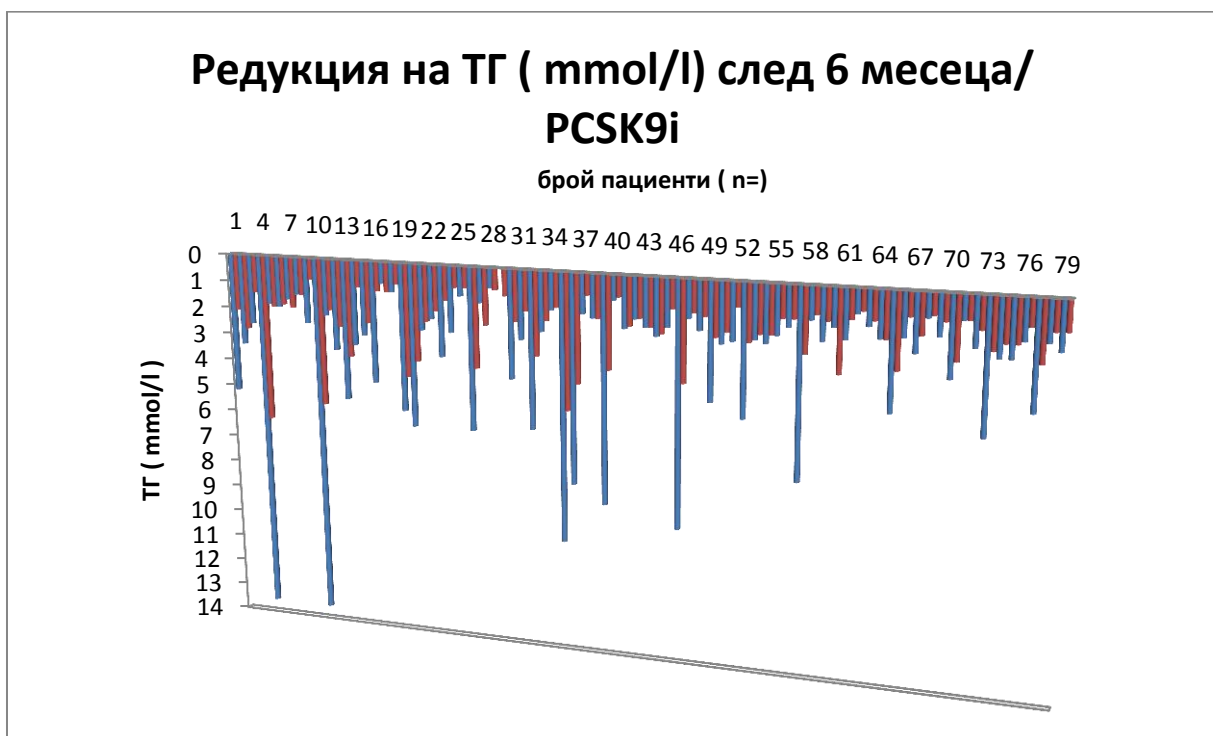
Намаляване общия холестерол (ммол/л)



Фиг.42. Понижаване нивото на Общия холестерол на 6 месец от началото на лечението с PCSK9i. Отново данните показват редукция на нивото на Общия холестерол.



Фиг.43. Промени в стойностите на HDL-C на 6 месец след приложение на PCSK9i. В **син цвят** са представени стойностите на HDL-C преди началото на лечението. В **червен цвят** са представени промените в стойностите в mmol/l , които се регистрират 6 месеца от лечението. Наблюдава се покачване на стойностите при 99 % от случаите.

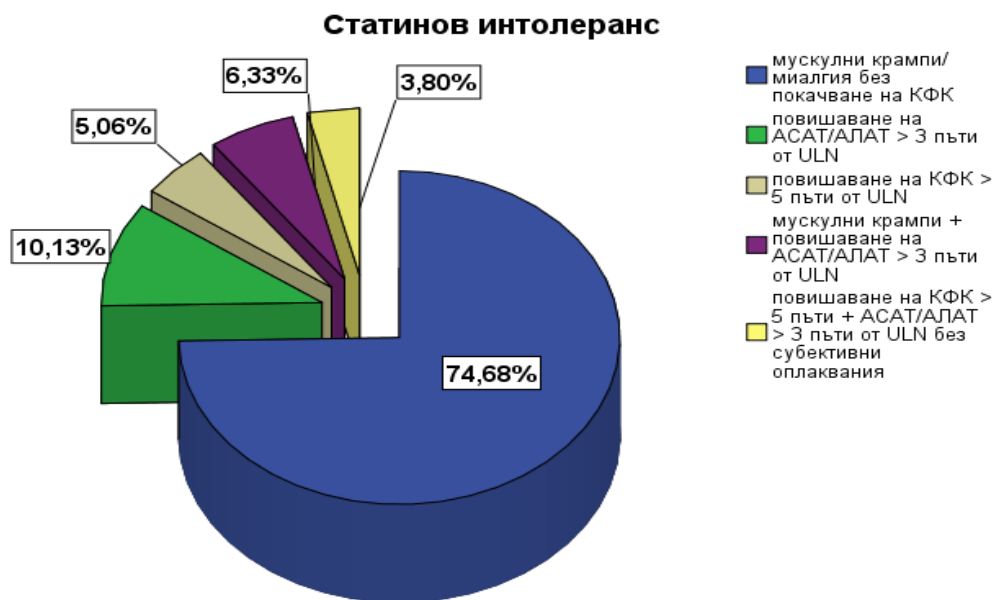


Фиг.44. Промени в стойностите на ТГ на 6- месец след приложение на PCSK9i. В **син цвят** са представени стойностите на ТГ преди началото на лечението. В **червен цвят** са представени промените в стойностите на ТГ в mmol/l , които се регистрират 6 месеца от лечението.

До момента в литературата данните за понижване на нивото на ТГ под действието на този медикамент показват оскъдна динамика в нивата (247). В нашето изпитване вероятно и поради промяна в начина на живот и спазване на хранителен режим в комбинация с медикаментозното лечение сме постигнали наистина впечатляваща редукция на ТГ при някои от пациентите (до 50 % от изходните стойности).

Оценихме причината за недостигане на максимална доза статина в лечението, а от тук липсата на значима редукция на липидите:

Фиг.45. Наличие на статинов интолеранс изучен сред пациентите започнали лечение с PCSK9 –инхибитори.



7. Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациентите на база на SCORE.

Направихме оценка на сърдечно-съдовия риск при пациентите в проучването посредством SCORE системата -високо-рискова таблица за оценка на 10 годишния риск от фатални събития. На база на това дефинирахме 4 рискови групи в съответствие с Европейските ръководства за превенция на ССЗ и лечение на дислипидемиите.

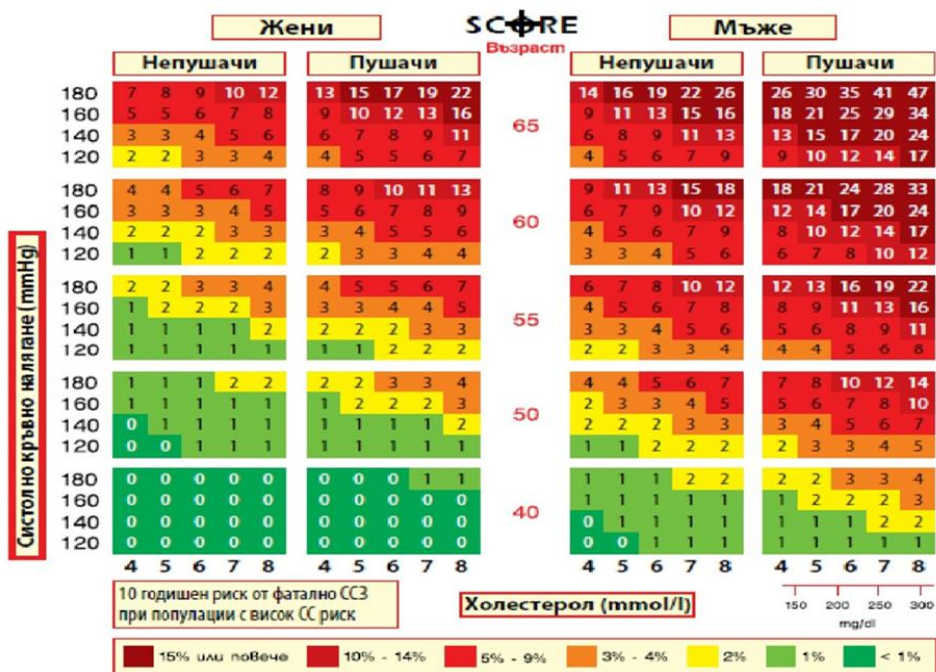
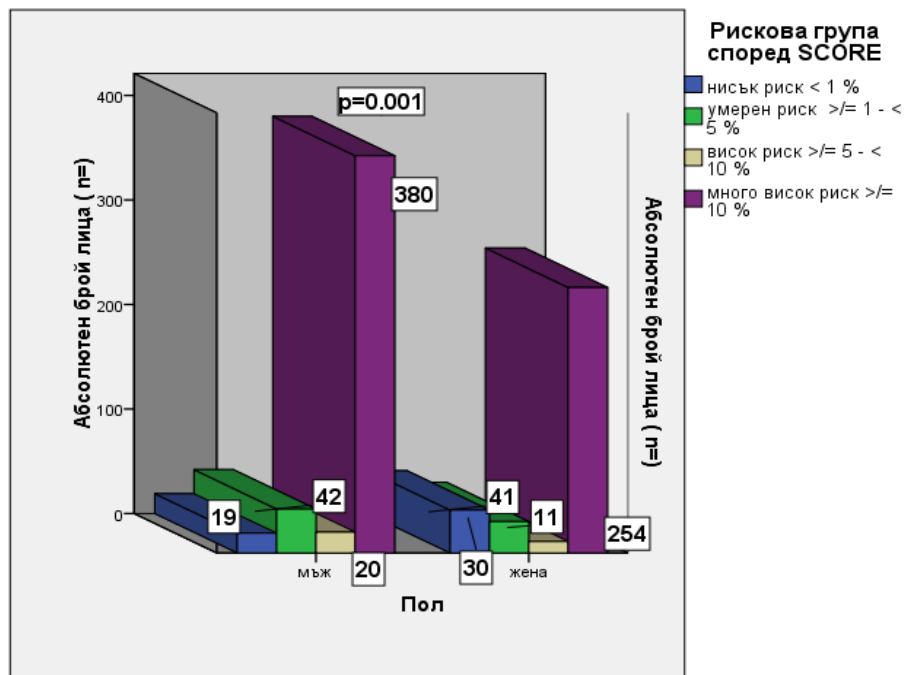


Табл.46. SCORE: 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване сред населението на страни с висок сърдечно-съдов риск(вкл. и България) на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане, общ холестерол

Направихме оценка и получихме следните резултати разглеждайки риска по пол :



Фиг.47. Разпределение на рисковите групи пациенти по пол.

Установи се статистически достоверна разлика между двата пола по отношение на риска по SCORE като при мъжкия пол се установява значително по-голям брой лица с изчислен висок и много висок риск. Получените данни имат потвърдителен характер по отношение на пола в сравнение с литературата.

Рисковите групи по SCORE бяха разгледани сред лицата оценени в групите за ФХХ.

Табл.23. Разпределение на рисковите групи по SCORE сред пациенти оценени за ФХ по DLNC.

Рискова група според SCORE	DLNC				Общо (n=)
	Сигурна HeFH - > 8 точки	Вероятна HeFH - 6-8 точки	Възможна HeFH - 3-5 точки	Малко вероятна HeFH < 3 точки	
нисък риск < 1 %	0	1	2	57	60
умерен риск >= 1 - < 5 %	0	1	5	66	72
висок риск >= 5 - < 10 %	0	0	0	31	31
много висок риск >= 10 %	62	118	340	114	634
Общо (n=)	62	120	347	268	797

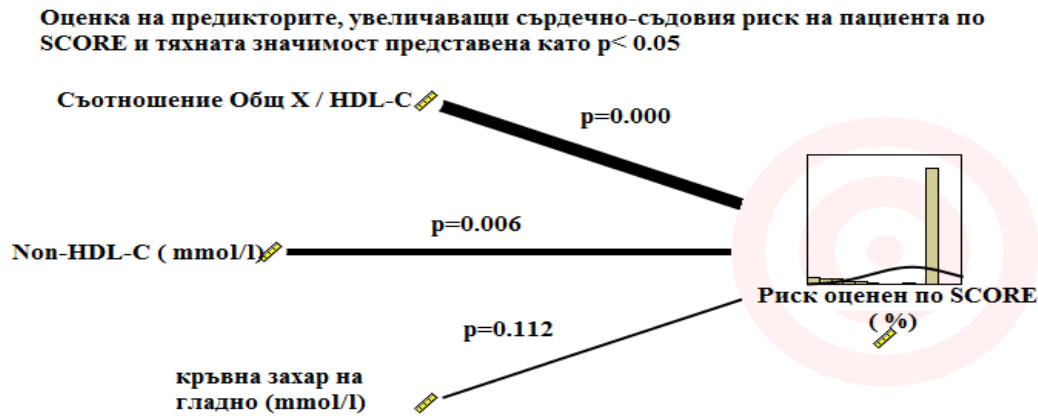
Разгледахме наличието на връзка между рисковите групи по SCORE и няколко показателя показани по-долу. При всички се установи положителна корелационна връзка представена на следващата **таблица**:

Табл.24. Коефициенти на корелация, отразяващи връзката между BMI, обиколката на талията, отношение талия/ханш, He- HDL-C и отношение Общ холестерол/HDL-C.

		BMI [kg/m ²]	Обиколка на талията	Отношение талия/ханш	He-HDL-C (mmol/l)	Съотношение Общ холестерол/HDL-C
Рискова група според SCORE	Коефициент на корелация r	0,163	0,144	0,117	0,065	0,390
	N=	797	797	797	797	797

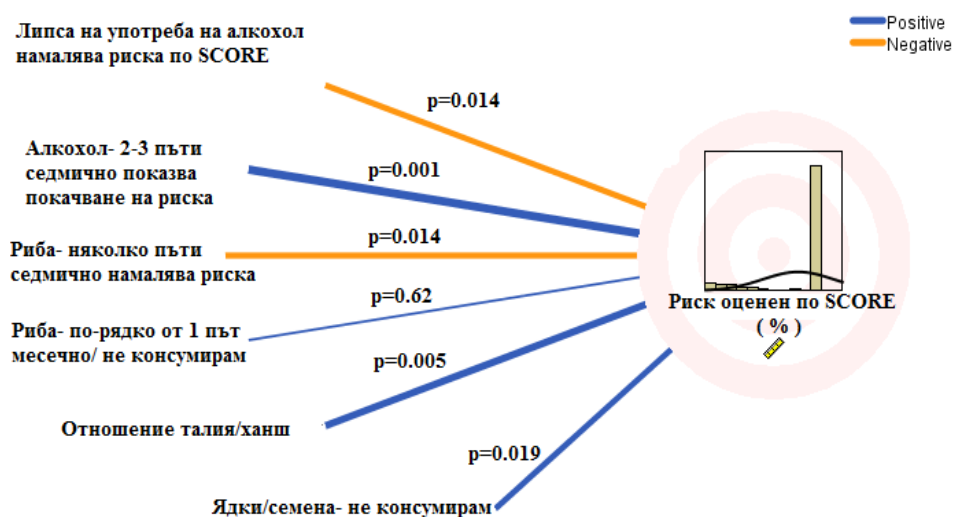
Използван е коефициент на корелация на Pearson при качествени променливи и рангов коефициент на Spearman- между качествена и количествена променлива

На следващата фигура са представени предиктори по степен на значимост за СС риск съобразно оценените пациенти по SCORE:



Фиг.48. Предиктори за СС риск при пациенти оценени по SCORE

Разгледани бяха и няколко други фактора с оглед определяне значимостта им като предиктори за риска по SCORE.



Фиг.49. Роля на рискови фактори за оценката на риска по SCORE. В син цвят са посочени факторите, които повишават риска. В оранжев цвят- тези от тях, при които се наблюдава по-нисък SCORE риск.

ГЛАВА IV. ИЗВОДИ

1. Пациентите с дислипидемия и вече изявена клинична форма на атеросклероза във възрастта 18-60 години представляват много висок дял от изследваната популация.
2. Дислипидемията, диагностицирана предимно от кардиолози и ОПЛ е с дългогодишна давност, но във висок процент от случаите остава нелекувана. Нисък е относителният дял на специалисти (невролози, ендокринолози, съдови хирурзи и др.), които срещат клинична изява на други форми на атеросклерозата и назначават лечение на дислипидемиите.
3. Типичният пациент в изследваната популация е със следния рисков профил – работещ, образован човек, мъж, дългогодишен пушач на 1-2 кутии цигари дневно, консуматор на предимно тлъсто животинско месо и алкохол под формата на концентрати, с рядка консумация на полиненаситени мастни киселини, но с добра двигателна активност.
4. Пациентите в изследваната популация с преживян ОМИ и НАП, третирани интервенционално с 2 стента и с повече от 2 хоспитализации за ИБС към момента на проучването представляват голям дял от изследваната група.
5. АХ и ЗД са добре познати като големи, контролируеми РФ. Познанията относно приноса на ФХ за КАБ са оскъдни сред изследваните лица и медицинските специалисти, което се отразява на ранната диагностика и превантивни мерки.
6. Стъпаловидният скрининг на голям брой от лицата с малко вероятна и възможна ФХ, би помогнал за по-добрата диагностика на ФХ и престратифицирането на тези пациенти.
7. Пациентите оценени по DLNC за ФХ често имат АХ, (средна давност 6-10 години), с недобър контрол в дома поради неадекватно лечение. Най-добър контрол на АХ се наблюдава сред лицата със сигурна ФХ.

8. При пациенти с ФХ не се постига адекватен контрол на дислипидемията със статини, често поради наличие на статинов интолеранс.
9. Употребата на РСК9 инхибиторите показва сигнификантна редукция на нивата на общия холестерол, LDL-Н и при някои пациенти и на ТГ, като същевременно показчва незначително и HDL-С.
10. Наличието на повишен СС риск по SCORE с нарастване на възрастта бе потвърдено. Фамилността за ранна КАБ, отношението Общ холестерол/ HDL-С, абдоминалния тип затлъстяване, отношението талия/ханш, високия ВМІ, повишената кръвна захар на гладно и ЗД са модификатори на сърдечносъдовия риск сред изучаваните лица. На база на това пациентите бяха стратифицирани в различни рискови групи и съобразно това лечебният подход при тях беше различен.

ГЛАВА V. ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път в България бе формирана голяма група пациенти с клинично изявена атеросклероза в млада възраст.
2. За първи път в България младите пациенти са стратифицирани съобразно констелацията от РФ.
3. За първи път в България е анализирано влиянието на детайлизирания хранителен режим за срока на изява на КАБ.
4. За първи път в България е направено изследване на групата пациенти с различни форми на ФХХ и е създаден регистър на тези пациенти.
5. Апробиран е стъпаловидния скринингов метод при ФХХ.
6. За първи път е в България проучен терапевтичният ефект на статините за контрола на ФХХ.
7. За първи път в България са проучени други терапевтични подходи за контрол на ФХХ.

ГЛАВА VI. НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ И ИЗЯВИ

Публикации в чужди списания:

1. Petko Hristov Stefanovski, Radev Vladimir Radkov, Tsankov Lyubomir Ilkov, Tonchev Pencho Tonchev, **Todorova Yoana Mladenova**, Kovachev Vihar Manchev, Radev Radko Nikolov. Analysis of mortality in the emergency department at a university hospital in Pleven. Journal of International Medical Research. Volume: 45 issue: 5, page(s): 1553-1561.

Публикации в български списания:

1. **Младенова Й.**, Джеймс С., Господинов К., Николов Н., Тишева С. Остра сърдечна недостатъчност при пациенти с ятрогенно формиран Синдром на Cushing при лечение на подагра: клиничен случай. Дружество на кардиолозите в България. Българска кардиология. 2015; Том XXI, бр. 4; 66-70. ISSN 1310-7488
2. Joana I. Simeonova, Snejanka T. Tisheva-Gospodinova, **Yoana M. Todorova**, Petkana A. Hristova, Asia N. Yanakieva, Martin I. Hristov. Measurement and Comparison of Costs of Hypertensive Patients Aged 40-89 Years Treated with Lisinopril and Perindopril. J Biomed Clin Res Volume 10 Number 2, 2017. Volume/Issue: Volume 10: Issue 2. 111–118. ISSN: 1313-9053
3. Dilyana M. Yakova-Hristova, Martin I. Hristov, Tihomir R. Rashev, **Yoana M. Todorova**, Pencho T. Tonchev, Nadya Y. Stancheva-Hristova, Snezhanka T. Tisheva-Gospodinova. ASSOCIATION BETWEEN CHROMOSOME 4Q25 POLYMORPHISM RS2200733 AND THE INCIDENCE OF ATRIAL FIBRILLATION IN BULGARIAN PATIENTS. J Biomed Clin Res Volume 11 Number 2, 2018. 118-122. ISSN 1313-6917, online 1313-9053
4. **Й.Младенова**, Н.Станчева, К.Господинов, С. Тишева. ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ. Сп. Българска кардиология, том XXV, 2018, 3 (под печат)

5. **Y.Mladenova**, N.Stancheva, K.Gospodinov,
T.Chakalova,D.Yakova,P.Tonchev. Familial hypercholesterolemia in
Pleven. J Biomed Clin Res (под печат)

Резюмета от участия в научни форуми в чужбина, публикувани в списания:

1. Chakalova-Yancheva, T.; Gospodinov, K.; Rashev, T.; **Mladenova, Y.**; Stancheva, N.; Tonchev, P.; Tisheva, S.. [PP.07.20] CORRELATION OF POLYMORPHISM RS699 (G (-6) A) IN THE PROMOTER OF THE GENE CODING ANGIOTENSINOGEN AND EARLY MANIFESTATION OF HYPERTENSION. **Journal of Hypertension**: September 2016. Vol.34.e159
2. James, Cyril; Tisheva, Snezhana; **Mladenova, Yoana**; Gaidarova, Diana; Yanakieva, Asiq; Gospodinov, Konstantin; Mathew, Meetu; Jose, Soumya.PS 08-64 ANALYSIS ON THE PARAMETERS OF THE EuroQol- 5 D -5L AMONG PATIENTS WITH GESTATIONAL HYPERTENSION. **Journal of Hypertension**: September 2016. Vol.34. e310.
3. **Yoana Mladenova**, Snezhanka Tisheva, Nadya Stancheva, Tatqna Chakalova, Konstantin Gospodinov, Martin Hristov, Asq Yanakieva. An interview about premature coronary artery disease-family history and dyslipidemia.**Atherosclerosis**. August 2017,Volume 263, Page e176.
4. **Yoana Mladenova**, Snezhanka Tisheva, Nadya Stancheva, Tatqna Chakalova, Konstantin Gospodinov, Martin Hristov, Asq Yanakieva. Correlation between serum total cholesterol and early coronary artery disease among young patients in region of Pleven, Bulgaria. **Atherosclerosis**. August 2017,Volume 263, Page e176.
5. **Y. Mladenova** , S. Tisheva, N. Stancheva , T. Chakalova , K. Gospodinov , M. Hristov , A. Yanakieva.SCREENING FOR HYPERTENTION AMONG PATIENTS EVALUATING FOR FAMILIAL HETEROZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA ACCORING TO DUTCH LIPID NETWORK CLINICAL CRITERIAS IN POPULATION OF PLEVEN, BULGARIA. **Journal of Hypertension**,September 2017, Vol.35:e186
6. **Y. Mladenova** , S. Tisheva , N. Stancheva , T. Chakalova , K. Gospodinov , M. Hristov , A. Yanakieva , G.Dimitrov . SCREENING FOR EARLY ISCHAEMIC STROKE AMONG PATIENTS

EVALUATING FOR FAMILIAL HETEROZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA ACCORDING TO DUTCH LIPID NETWORK CLINICAL CRITERIA. **Journal of Cerebrovascular diseases**. 2017, Vol.43, suppl.1

7. Chakalova-Yancheva, **Y.Mladenova** et al. Clinical experience with eplerenone in patients with heart failure nyha iii-iv functional class and midrange ejection fraction. **EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE**. Vol. 19. 111
8. **Y. Todorova**, T. Chakalova- Yancheva, N. Stancheva, K. Gospodinov, M. Hristov, G. Dimitrov, D. Qkova, S. Tisheva Fight against early heart disease what more we have to know ? P641. **European Journal of Preventive Cardiology**, 2018
9. Tatqna Chakalova- Yancheva, P Tonchev, **Y Mladenova**, K Gospodinov, S Tisheva Correlation of polymorphism rs699 (g (-6) a) in the promoter of the gene coding angiotensinogen, early prehypertension, and common carotid artery intima-media thickness P162. **European Journal of Preventive Cardiology**. 2018
10. Simeonova J., Tisheva-Gospodinova S., Velikov N., Hristova P., **Mladenova Y.**, Yanakieva A., Hristov M. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF LISINOPRIL AND PERINDOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION . **BIMCO Journal**. 2018, page 420-421

Резюмета от участия в научни форуми в България:

1. Т. Чакалова-Янчева, К. Господинов, Т. Рашев, Н. Станчева, **Й. Младенова**, П. Тончев и Сн. Тишева. П-II.12. РОЛЯТА НА ПОЛИМОРФИЗМИТЕ В ПРОМОТОРА НА ГЕНА, КОДИРАЩ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА, В РАННАТА ИЗЯВА НА ЕСЕНЦИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ. Дружество на кардиолозите в България. Българска кардиология. 2016; Том XXII, бр. 4; 46-47
2. **Младенова, Й.**, Янакиева, А., Гечева, Е., Чакалова, Т., Станчева, Н., Господинов, К., Якова Д., Тишева, С. П-III.1. АНАЛИЗ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ФАМИЛНА ХЕТЕРОЗИГОТНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ СРЕД ПАЦИЕНТИ В ПЛЕВЕН, XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена

3. **Младенова, Й.**, Чакалова, Т., Станчева, Н., Господинов, К., Якова, Д., Тишева, С. П-III.2. ОБИКОЛКА НА ТАЛИЯТА И СЪОТНОШЕНИЕ ТАЛИЯ/ХАНШ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ, XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена
4. **Младенова, Й.**, Янакиева, А., Гечева, Е., Чакалова, Т., Станчева, Н., Господинов, К., Якова, Д., Тишева, С. П-III.3. АНАЛИЗ НА НАЛИЧИЕТО НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ СРЕД ПАЦИЕНТИ, ОЦЕНЕНИ ЗА ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ В ПЛЕВЕН, XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена
5. **Младенова, Й.**, Чакалова, Т., Станчева, Н., Господинов, К., Якова, Д., С. Тишева, С.П-III. 4. КЛИНИЧЕН ОПИТ С PCSK9 ИНХИБИТОРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ В ПЛЕВЕН, XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена
6. Якова-Христова, Д., Христов, М., Рашев, Т., **Младенова, Й.**, Станчева, Н., Тончев, П., Тишева, С. ВЛИЯНИЕ НА ПЛАЗМЕНИТЕ НИВА НА С-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН КАТО ФАКТОР ЗА РАЗВИТИЕ НА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена
7. Якова-Христова, Д., Христов, М., Рашев, Т., Господинов, К., **Младенова, Й.**, Станчева, Н., Тончев, П., Тишева, С. Роля на C>T полиморфизма в четвърта хромозома при пациенти с предсърно мъждане XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена

Участия в научни проекти в България:

1. Автор на научно-изследователски проект, свързан с темата на дисертацията, финансиран от МУ-Плевен през септември 2016г на тема : „ **Проучване на разпространението и връзката между хетерозиготната фамилна хиперхолестеролемия и ранните изяви на Ишемична болест на сърцето сред популацията в Плевенския регион** ”

2. Автор на научно-изследователски проект финансиран от МУ-Плевен през 2017г на тема : „ **Тиха епидемия**“- анализ на **разпространението и корелацията между предсърдното мъждене и мозъчно-съдовата болест в Плевенския регион**“.
3. Съавтор на научно-изследователски проект, също одобрен и финансиран през септември 2016г от МУ-Плевен на тема : „ **Икономическа оценка на антихипертензивното лечение с Лизиноприл и Периндроприл, чрез използване на методите „разход – резултат” и „ разход- полезност”** .
4. Съавтор на научно-изследователски проект финансиран през септември 2018г от МУ-Плевен на тема: „ **Значение на серумните нива на хомоцистеина, Вит.Б12 и фолиевата киселина като рисков фактор за развитието на исхемичен мозъчен инсулт и лек когнитивен дефицит при пациенти до 59 годишна възраст**“.

Участия във форуми относно темата на дисертационния труд:

1. Hyperlipidemia Academy, December, 2016, Vienna, Austria
2. Clinical Atherosclerosis Masterclass-September, 2018, Amsterdam, Netherlands
3. Представяне на клиничен случай на пациент с ФХ на North East EU Hyperlipidemia Academy 2019, June 12-14 2019, Prague, Czech Republic

ГЛАВА VII. БЛАГОДАРНОСТ

Искам да изкажа личната си благодарност на целия екип на Първа Клиника по кардиология, с който работим съвместно и всеки ден се борим с трудностите на съвременното ни здравеопазване в името на нашите пациенти.

Огромни благодарности на МОЕТО СЕМЕЙСТВО, които бяха до мен през всичките тези години и ми даваха своето търпение, разбиране, подкрепа и любов.

СПЕЦИАЛНИ БЛАГОДАРНОСТИ на моят Научен ръководител и Учител Проф. Д-р Снежана Тишева, д.м.н., която повярва в мен, дори когато аз не вярвах в себе си; която въпреки трудностите в написването на тези редове и моите понякога непостоянство и разсеяност продължи да ме насърчава, за да четете днес това.

Огромно Благодаря на доц. д-р Надя Станчева, д.м., която през цялото време беше до мен като приятел, колега, критик и съратник, и никога не ми позволи да се откажа.

Благодарности и към Д-р Ася Янакиева, която като мой асистент по кардиология, а днес вече и като мой колега, и приятел запали любовта ми към тази наука и на Д-р Татяна Чакалова, която ми даваше градивни съвети и ме насърчаваше в работата ми.

Благодаря на д-р Георги Димитров от Клиника по Неврология, който през всички тези години бе пряк свидетел като колега и мой приятел на процеса на работа по този труд.

И не на последно място и не по степен на важност искам да Благодаря на Човека, който внезапно се появи в моя живот и ми подари щастие....Благодаря ти Д-р Мартин Луканов- ти ме вдъхновяваш всеки ден да бъда по-добра в личен и професионален план!

Ст.м.с. Александрова и м.с. Андреева- Благодаря и на Вас!

Благодаря и на всички мои приятели, които често бяха пренебрегвани в името на работата ми, но постоянно проявяваха своето разбиране и обич.

« Този, който не цени живота, не го заслужава »

Леонардо да Винчи

....нашите пациенти обаче го заслужават....

БЛАГОДАРЯ!!!