

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН
КАТЕДРА „КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”

Д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева

**Анализ на клиничко-лабораторните фактори в 9-годишната
преживяемост на пациенти с остър коронарен синдром**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване на научна и
образователна степен

„доктор”

Научни ръководители:

Проф. Снежана Томова Тишева, дмн

Проф. Татяна Иванова Влайкова, дбн

Официални рецензенти:

Доц. Стефан Найденов, д.м.

Проф. Регина С. Комса-Пенкова, д.б.н.

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Въведение.....	Стр.6
2. Цел и задачи на изследването.....	Стр.4
2.1. Цел.....	Стр.6
2.2. Задачи.....	Стр.6
3. Материал и методи.....	Стр.8
3.1. Обект на изследването.....	Стр.5
3.2. Методи.....	Стр.8
4. Резултати.....	Стр.10
4.1. Демографско разпределение в групите и честота на някои немодифицируеми и модифицируеми рискови фактори при ОКС.....	Стр.10
4.2. Анализ на взаимовръзката между някои биохимичните с демографските и рисковите фактори.....	Стр.20
4.2.1. Взаимовръзка между ОХ, ЛДЛ, ХДЛ, ТГ с демографските и рисковите фактори.....	Стр.20
4.2.2. Взаимовръзка между серумен креатинин и GFR с демографските и рисковите фактори.....	Стр.25
4.2.3. Анализ на взаимовръзката на сърдечните ензими с демографски и рискови фактори.....	Стр.28
4.3. Анализ на взаимовръзката между фракция на изтласкване на лява камера и връзката с близката и далечната прогноза на пациентите с ОКС.....	Стр.29
4.4. Анализ на морфологичните промени установени при инвазивното изследване с известните рискови фактори.....	Стр.32
4.5. Асоциация на GRACE- скор със смъртността по всички причини на 1-ва, 5-та и 9-та година.....	Стр.36

4.6. Определяне на серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1, разпространение и честота на изследвания полиморфен вариант L55M PON1 при пациенти с ОКС и здрави контроли.....	Стр.37
4.6.1. Изследвания на серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1 при пациенти с ОКС и здрави контроли.....	Стр.37
4.6.2. Определяне на разпространението и честотата на полиморфен вариант L55M PON1 при пациенти с ОКС и здрави контроли.....	Стр.41
4.6.3. Асоциации на PON1 L55M SNP с биохимични и клинични маркери на пациенти с ОКС.....	Стр. 43
4.6.4. Проучване ролята на еднуклеотидният полиморфизъм L55M в гена на PON1 като рисков фактор и влиянието му върху преживяемостта на пациентите с ОКС.....	Стр. 46
4.7. Преживяемост на пациентите с ОКС. Разработване на прогностичен модел на 1-ва, 5-та и 9-годишна преживяемост.....	Стр.49
4.7.1. Преживяемост на пациентите с ОКС.....	Стр.49
4.7.2. Разработване на прогностичен модел на 1-ва, 5-та и 9-годишна преживяемост.....	Стр.67
5. Обсъждане на резултатите.....	Стр.68
6. Изводи.....	Стр.81
7. Приноси.....	Стр.83
8. Статии и участия свързани с дисертацията.....	Стр. 85

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА:

АЦЕ-инхибитор- Инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим

АН, АКН- Артериално налягане

АРБ-Ангиотензин-рецепторен блоккер

АХ- Артериална хипертония

ГМК- гладко-мускулни клетки

ДАН- Диастолно артериално налягане

ДББ- Десен бедрен блок

ЕД- ендотелна дисфункция

ЕКГ- Електрокардиография

ЕхоКг- ехокардиография

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

ОМИ- Остър инфаркт на миокарда

ПАБ- Периферна артериална болест

ПКИ- Перкутанна коронарна интервенция

ПМ- Предсърдно мъждене

ПОМИ- преживян остър миокарден инфаркт

СА антагонист- калциев антагонист

САН- Систолно артериално налягане
САП- Стабилна ангина пекторис
СН- Сърдечна недостатъчност
СЗО- Световна здравна организация
СКАГ- Селективна коронарна ангиография
ССЗ- Сърдечно-съдово заболяване
СС - Сърдечно-съдов риск
ССС- Сърдечно-съдово събитие
ТГ- Триглицериди
ТИА- Транзиторна исхемична атака
ХБЗ- хронично бъбречно заболяване
ХБН- Хронична бъбречна недостатъчност

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ .НА ЛАТИНИЦА

ВМІ- body mass index
ВР- blood pressure
CAD- coronary artery disease
ESC- Euroepan Society of cardiology
GRACE-Global registry of acute coronary events score
HDL-C- High -density lipoprotein
LDL-C- Low-density lipoprotein
NSTEMI- non-ST-elevation myocardial infarct
PON 1- paraoxonas 1 enzime
SCORE-Systematic Coronary Risk Evaluation
STEMI- ST-elevation myocardial infarct
TG- Triglycerides
TVD- three vessels desease
UA- nonstable angina

Въведение

Данните от клинични проучвания и регистри за рисковата стратификация след дехоспитализацията са оскъдни. В България има малък брой интервенционални проучвания при пациенти с ОКС, които дават представа за прогнозата, преживяемостта на пациентите след дехоспитализацията. Възниква необходимостта от определяне на рисковият профил на тази хетерогенна група пациенти, както и за получаване на данни за преживяемостта и смъртността им в краткосрочен и дългосрочен план.

Установяването на честотата на модифицируемите и немодифицируемите рискови фактори сред хоспитализираните лица с ОКС, потвърждаването на традиционните рискови скали за близко прогнозиране след ОКС, търсене, откриване и включване на допълнителни прогностични фактори, биха могли да бъдат от значение за дългосрочната прогноза на болните. Включването на допълнителни променливи към традиционните рискови фактори и търсенето на нови такива сред българската популация пациенти, в частност и здрави контроли би могло да допренесе за по-ранното откриване на рисковите групи лица и навременна първична и вторична профилактика, и лечение.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. ЦЕЛ:

Да се проучат някои клинични, инструментални, биохимични и някои генетични маркери, изграждащи рисковия профил на пациентите с ОКС и се анализира приноса им за близката и далечна прогноза на тази група болни.

2.2.ЗАДАЧИ:

1. Да се извърши демографско разпределение на пациентите с ОКС и

се определи честотата на немодифицируеми и модифицируеми рискови фактори и да се определи приноса на фактора време от началото на клиничната симптоматика.

2. Анализ на взаимовръзката между биохимичните показатели (ОХ, ЛДЛ, ХДЛ, ТГ, кратинин, СРК, СРК-МВ, Тn I) с демографските и рисковите фактори;

3. Да се анализират някои ехокардиографски параметри, като фракция на изтласкване на лява камера и връзката ѝ с близката и далечната прогноза на пациентите с ОКС.

4. Да се анализира връзката на морфологичните промени установени от инвазивното изследване с известните рискови фактори.

5. Да се изчисли GRACE-скора и неговата асоциация със смъртност по всички причини по време на болничното лечение, на 6-ти месец, 1-ва, 3-та, 5-та, 9-та година.

6. Да се определи серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1, разпространение и честота на изследвания полиморфен вариант L55M PON1 при пациенти с ОКС и здрави контроли, и се анализира връзката между гореизброените с биохимичните показатели и преживяемостта.

7. Разработване на прогностичен модел при болните с ОКС за 1-ва, 5-та и 9-годишна преживяемост.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

3.1.ОБЕКТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО:

В проведеното проучване бяха пациенти приети по спешност в клиниката по кардиология на УМБАЛ- Стара Загора и СБАЛК- Ямбол за периода месец 01.2009г – 02.2010г. на случаен принцип. Включването на пациентите в дисертационния труд е одобрено от местната етична комисия към „Тракийски усниверситет”- гр.Стара. Загора.

В проучването са включени последователно 172 пациенти с ОКС, като разпределението по диагноза е: STEMI - 103 (59.88%), NSTEMI - 25 (14.53%), UA - 44 (25.59%). Средната обща възраст на цялата група е 61.5 ± 11.9 (32-86)г. Разпределението по пол е следното: жени-59 (34.3%), мъже-113(65.7%), които са на средна възраст съответно за жени 64.5 ± 11.2 (42-85) и мъже- 60.0 ± 12.0 (32-86) г. Всички болни са хоспитализирани по спешност в интензивен сектор (ИС) на кардиологично отделение с клинични, електрокардиографски и биохимични маркери за исхемия, и им бяха взети биохимични изследвания.

Включващи критерии :

- Възраст над 18 години
- Устно съгласие за анкетиране и проследяване на пациентите
- Подписване на информирано съгласие за вземане на биологичен материал отразено в историята на заболяването
- Критерии, изпълняващи диагностичния алгоритъм за STEMI,NSTEMI,UA според европейските ръководства

Исключващи критерии :

- Възраст под 18 години
- Липса на съгласие от страна на лицето да участва в изследването

3.2. МЕТОДИ:

3.2.1. Документални методи;

3.2.2. Клинични методи;

3.2.3. Лабораторни методи- биохимични показатели: изследване нивата на общия серумен холестерол, LDL-C, HDL-C, ТГ,

кръвна захар, урея, креатини, СРК, СРК-МВ, Tn I, PON-activity, ArEs- activity, L55M PON1 (последните три показателя са изследвани само при ограничен брой пациенти поради финансови съображения в рамките на отпуснати допълнителни средства по спечелен научно-изследователски проект към МУ-гр. Стара Загора);

3.2.4. Генетични методи- Генотипиране по отношение на полиморфизма PON1L55M (rs 854560);

3.2.5. Инструментални методи: ЕКГ, ехокардиография, селективна коронарна ангиография (СКАГ);

3.2.6. Статистически методи: 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, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини и др.).

- Описание на количествените променливи;
- Графичен метод;
- Вариационен анализ;
- Параметричен и непараметричен анализ;
- Корелационен анализ;
- Регресионен анализ;
- Други статистически методи – ROC-анализ;

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографско разпределение в групите и честота на някои немодифицируеми и модифицируеми рискови фактори при ОКС. Определяне на приноса на фактора време от началото на клиничната симптоматика.

В проучването са включени 172 пациенти с ОКС, като разпределението по диагноза е : STEMI -103, NSTEMI- 25, UA- 44. Всички болни са хоспитализирани по спешност в интензивен сектор (ИС) на кардиологично отделение с клинични, електрокардиографски и биохимични маркери за исхемия, и им бяха взети биохимични изследвания.

Средната възраст на пациентите с диагноза STEMI е 60.9 ± 12.1 г. (32.0;85.0). Мъжете са с четири години по-млади от жените, като групата на мъжете е два пъти по-голяма от тази на жените. На таблица 1 е представено демографското разпределение на пациентите с остър миокарден инфаркт с ST-елевация. Демографската характеристика на пациентите с ОКС без ST-елевация е показана на таблица 1.

Таблица 1. Демографска характеристика на групата пациенти със STEMI, NSTEMI и UA.

Демографски показатели	STEMI (n=103)	NSTEMI (n=25)	UA (n=44)	p-стойност
Пол брой (%)				0.851
Жени	37(35.9)	14(31.8)	8(32.0)	
Мъже	66(64.1)	30(68.2)	17(68.0)	
Възраст(години) средна \pm SD (обхват)				0.093
Обща :	60.9 \pm 12.1(32.0;85.0)	66.2 \pm 12.3(42.0;86.0)	60.2 \pm 10.7(39.0;86.0)	
Жени	63.6 \pm 11.1(42.0;85.0)	69.9 \pm 15.3(42.0;82.0)	63.7 \pm 8.6(49.0;76.0)	
Мъже	59.4 \pm 12.5(32.0;83.0)	64.5 \pm 10.6(48.0;86.0)	58.6 \pm 11.3(39.0;86.0)	

Разпределението на немодифицируемите и някои модифицируеми рискови фактори е показано на таблица 2.

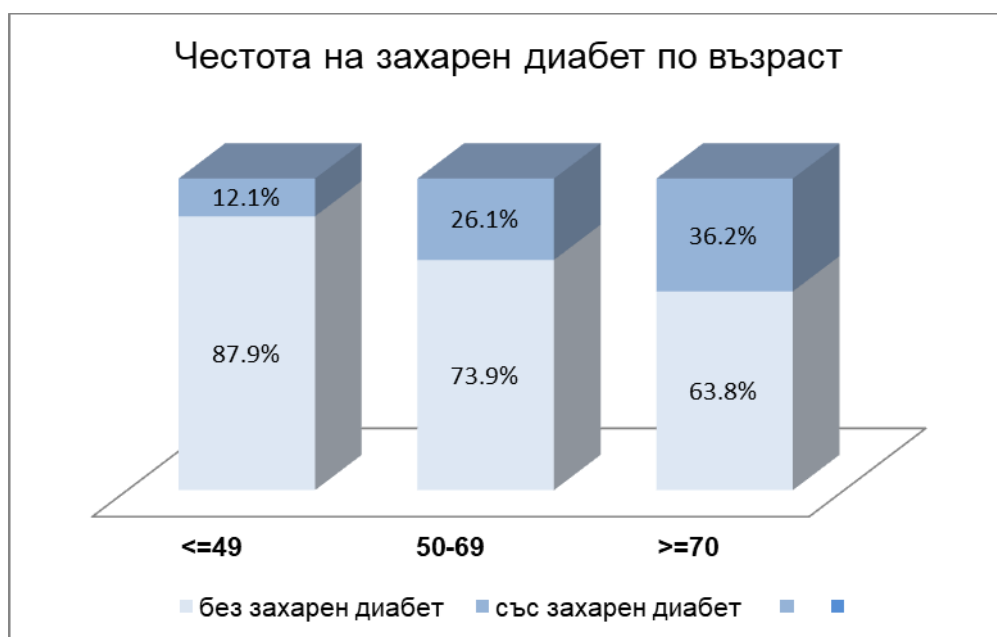
Рискови Фактори	STEMI (n=103) брой(%)	NSTEMI (n=25) брой(%)	UA (n=44) брой(%)	р-стойност
Преживявн ОКС	20(19.4)	13(52.0)	17(38.6)	0.002
Фамилна обремененост	25(24.3)	6(24.0)	12(27.3)	0.921
Тютнопушене пушачи бивши непушачи не посочили	37(35.9) 5(4.9) 58(56.3) 3(2.9)	6(24.0) 5(20.0) 14(56.0)	19(43.2) 5(11.4) 20(45.5)	0.092
Дислипидемия	60 (58.3)	28(63.6)	19(76)	0.253
Артериална хипертония Общо Жени Мъже	85(82.5) 34(91.9) 51(77.3)	21(84.0) 7(87.5) 14(82.4)	39(88.6) 13(92.9) 26(86.7)	0.647 0.902 0.548
Захарен диабет (известен и новооткрит) НИЗЗД ИЗЗД НГТ	18(17.5) 6(5.8) 5(4.9)	4(16.0) 2(8.0) -	11(25.0) 4(9.1) 1 (4.0)	0.697
ВМІ** средна±SD (обхват) медиана (обхват)	30.0±4.3(19.0 - 55.4) 26.5(19.0- 55.4)	28.3±4.3(21.5 ;41.9)	27.0±3.3(1 9.0;33.8)	0.301
Гломерулна филтрация(ml/min) средна±SD (обхват) Общо Жени Мъже	69.15±27.3(4. 8;158.8) 60.9±25.7(4.8 ;108.6) 73.7±27.3(11. 4;158.8)	68.37±23.3(2 8.2;125.0) 62.9±31.3(28. 2-125.0) 70.9±19.1(40. 6-105.5)	78.45±16.5 (52.8;116.6) 62.3±10.6(52.8-91.5) 83.7±16.2(57.9-116.6)	0.089 0.701 0.109

Таблица 3. Разпределение на рискови фактори и някои биохимични изследвания по пол.

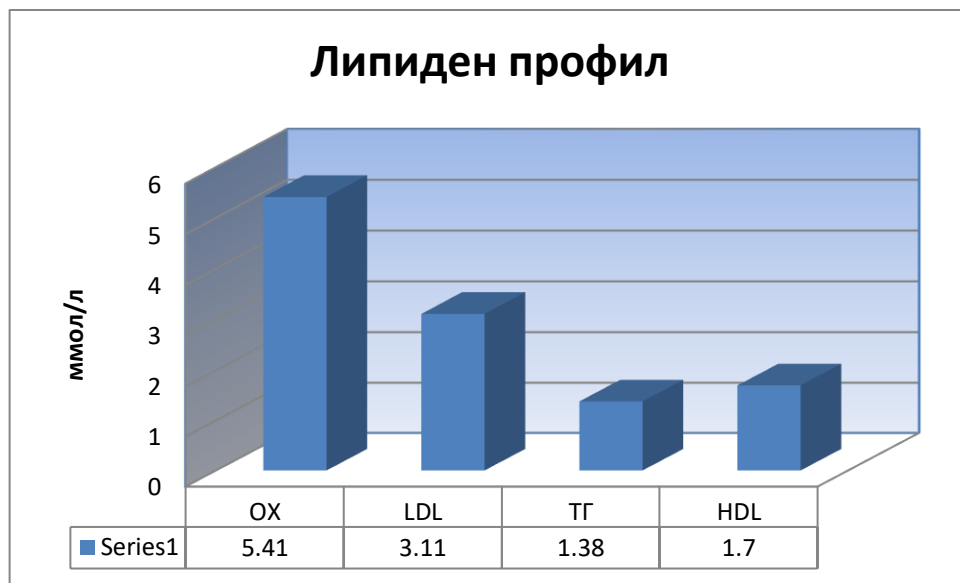
Рискови фактори	Жени	Мъже	Значимост
Средна възраст	64.5±11.2(42.0-85.0)	60.0±12.0(32.0-86.0)	p<0.01
АХ	54	91	p=0.06
Тютюнопушене	14	48	p<0.001
Дислипидемия	36	71	p=0.81
Захарен диабет	14	31	p=0.6
Фамилна обремененост	14	29	p=0.78
САН (mmHg) медиана (обхват)	140.0(105.0; 260.0)	132.0(90.0; 240.0)	p=0.6
ДАН (mmHg) медиана (обхват)	80.0(60.0; 143.0)	80.0(60.0; 130.0)	p=0.77
СЧ (уд/мин) медиана (обхват)	81,8±17,6	77.5±15,1	p=0.045
ОХ (mmol/l) медиана (обхват)	5.4(3.0; 14.3)	5.2(1.4; 16.1)	p=0.203
LDL (mmol/l) медиана (обхват)	3.1(1.2; 10.8)	2.9(0.7; 12.1)	p=0.217
HDL (mmol/l) медиана (обхват)	1.7(0.6; 3.3)	1.7(0.8; 2.8)	p=0.573
TG (mmol/l) медиана (обхват)	1.2(0.4; 3.3)	1.0(0.3; 5.8))	p=0.527
Креатинин(μmol/l) средна±SD (обхват)	115.0±133.6 (50.0;815.7)	103.2±46.3 (61.2; 460.2)	p=0.116
GFR (ml/min) средна±SD	62,7±23. 6	76,0±24. 0	p=0.001

От данните в таблица 3 по-горе е видимо, че при мъжкия пол ОКС се извява средно около 4.2 години по-рано отколкото при женския без разлика от диагнозата (p=0.09). Наблюдава се тенденция в групата на ОКС без ST- елевация да има лица в по-напреднала възраст (p=0.097).

За проучване на взаимовръзките между възрастта и изследваните показатели, разделихме пациентите в три възрастови групи: ≤ 49 години, 50-69 години и ≥ 70 години. Установихме гранична по значимост взаимовръзка между възрастта и честотата на наличие на захарен диабет: най-голяма честота на захарен диабет се среща при пациентите във възрастовата група над 70 години в сравнение с възрастовите групи от по-млади пациенти ($p=0.055$) (Фигура 1).



Фигура 1. Разпределение на наличието на захарен диабет по възраст.



Фигура 2. Липиден профил в общата група

На Таблица 4 са представени демографската характеристика, някои рискови фактори, клинични и инструментални данни на пациентите в трите групи. На Таблица 4А, 4Б, 4В, 4Г са представени демографската характеристика, анамнестични, клинични, инструментални, лабораторни и биохимични данни в цялата изследвана група.

Таблица 4А: Демографски, анамнестични и документални данни на пациентите в цялата група.

	Общо Брой(%)	STEMI Брой(%)	NSTEMI Брой(%)	UA Брой(%)
Брой пациенти	172	103(59.9%)	25(14.5%)	44(25.6%)
Пол(%мъже)	113(65.6)	66(64.1%)	17(68.0%)	30(68.2%)
Възраст(год.) средна±SD (обхват)	61.5±11.9 (32.0-86.0)	60.9±12.1 (32.0-85.0)	66.2±12.3 (42.0-86.0)	60.2±10.7 (39.0-86.0)
Рискови фактори				
безРФ	4(2.3%)	4(3.9%)	0(0%)	0(0%)
1РФ(%да)	15(8.7%)	9(8.7%)	2(8.0%)	4(9.1%)
2РФ(%да)	47(27.3%)	29(28.2%)	8(32.0%)	10(22.7%)
>3РФ(%да)	106(61.6%)	61(59.2%)	15(60.0%)	30(68.2%)
Известна сърдечна недостатъчност>ПФ.К.				
	11(6.4%)	6(5.8%)	3(12.0%)	2(4.5%)
Предходна стабилна стенокардия				

	86(50.0%)	39(37.9%)	15(60.0%)	32(72.7%)
Анемия	19(11.1%)	14(13.6%)	2(8.0)	3(6.8%)
МСБ	14(8.3%)	9(8.7%)	1(4.0)	4(9.1%)
Начало на исхемичната болка				
<б часа	39(22.9%)	31(30.4%)	3(12.5%)	5(11.4%)
6-12 часа	17(10.0%)	13(12.7%)	4(16.7%)	-
13-24 часа	18(10.6%)	13(12.7%)	5(20.8%)	-
>24 часа	96(55.8%)	45(43.2%)	12(50.0%)	39(88.6%)
Амбулаторна терапия:				
АСЕ/Общо ARB	81(47.1%)	34(33.0%)	18(72.0%)	29(65.9%)
Бета-блокери	65(37.8%)	22(21.4%)	12(48.0%)	31(70.5%)
Статин	31(18.0%)	7(6.8%)	9(36.0%)	15(34.1%)
Асприн	48(27.9%)	17(16.5%)	12(48.0%)	19(43.2%)
Клопидогрел	11(6.4%)	4(3.9%)	4(16.0%)	3(6.8%)
Триметазидин	9(5.2%)	5(4.9%)	2(8.0%)	2(4.5%)
Бримов-диуретик	10(5.8%)	4(3.9%)	4(16.0%)	2(4.5%)

Таблица 4Б: Лабораторни и клинични данни на изследваната група.

Лабораторни показатели: средна±SD(обхват)				
ОХ(mmol/l)	5.4±1.7 (1.4; 16.1)	5.6±1.9 (1.4; 16.1)	5.3±1.6 (3.0-11.1)	5.0±1.0 (3.0-7.8)
LDL(mmol/l)	3.1±1.4 (0.7; 12.1)	3.3±1.6 (1.2; 12.1)	3.0±1.4 (0.7-8.0)	2.8±0.9 (1.2-5.0)
HDL(mmol/l)	1.7±0.4 (0.7; 3.3)	1.8±0.4 (0.8; 3.3)	1.6±0.3 (1.2; 2.5)	1.6±0.4 (0.7-2.8)
TG(mmol/l)	1.4±0.9 (0.3; 5.8)	1.3±0.9 (0.3; 5.8)	1.6±1.0 (0.6; 3.7)	1.4±0.9 (0.3; 3.8)
Креатинин (μmol/l)	107.2±85.8 (50.0; 815.7)	117.1±107.8 (54.2; 815.7)	101.1±30.5 (50.0; 163.5)	86.4±12.7 (63.0; 124.2)
СРК(U/l)	723.9±1179.4 (25.0; 6491.0)	1011.5±1405.5 (64.0; 6491.0)	506.9±575.7 (25.0; 1827.0)	161.2±297.1 (34.0; 2020.0)
СРК-MB(U/l)	103.2±161.2 (1.2; 1108.1)	143.5±191.3 (2.5; 1108.1)	74.4±86.4 (2.7; 270.7)	25.5±42.8 (1.2; 251.2)
TnI(pg/ml)	6.9±27.8 (0.01; 226.0)	8.5±34.6 (0.01; 226.0)	5.4±8.2 (0.09; 28.1)	2.6±3.2 (0.1; 9.6)

САН (mmHg) средна±SD (обхват)	137.4±26.8 (70.0; 260.0)	138.9±29.7 (70.0; 260.0)	141.8±26.4 (100.0; 210.0)	131.4±18.0 (80.0; 170.0)
ДАН (mmHg) средна±SD (обхват)	85.0±15.4 (40.0; 143.0)	86.0±17.2 (40.0; 143.0)	85.8±14.2 (60.0; 118.0)	82.3±10.8 (50.0; 106.0)
СЧ (уд/мин) средна±SD (обхват)	79.0±16.1 (40.0; 145.0)	80.2±16.3 (40.0; 135.0)	78.6±12.9 (59.0; 104.0)	76.3±17.1 (50.0; 145.0)
ОЛСН: Killip II-IV	27(15.7%)	14(13.6%)	2(8.0%)	11(25.0%)

Таблица 4В: Инструментални данни на изследваната група.

Ехокардиографски показатели средна±SD.(обхват)				
ГДР	50.3±7.5 (24.0; 80.0)	50.7±7.4 (31.0; 80.0)	48.5±8.1 (24.0; 66.0)	50.3±7.4 (39.0; 71.0)
ТСР	34.0±7.8 (21.0; 60.0)	35.0±7.4 (21.0; 55.0)	35.4±8.1 (23.0; 55.0)	34.6±8.6 (23.0; 60.0)
EF n(%)				
>55-50%	96(55.8%)	49(47.6%)	12(48.0)	35(79.5%)
49-40%	55(32.0%)	39(37.9%)	11(44.0)	5(11.4%)
39-30%	9(5.2%)	6(5.8%)	1(4.0)	2(4.5%)
<30%	9(5.2%)	6(5.8%)	1(4.0)	2(4.5%)
Лявопредсърдие	36.2±7.7 (12.7; 57.0)	35.9±8.3 (12.7; 57.0)	35.2±7.1 (24.0; 52.0)	37.6±6.7 (21.0; 52.0)
Митрална-инсуфиция n(%)				
I	48(27.9%)	22(21.4%)	6(24.0%)	20(45.5%)
II	18(10.5%)	11(10.7%)	4(16.0%)	3(6.8%)
III	6(3.5%)	5(4.9%)	1(4.0%)	-
ЕКГ				
ST-елевация	96(55.8%)	90(87.4%)	4(16.0%)	2(4.5%)

ST-депресия	31(18.0%)	8(7.8%)	13(52.0%)	10(22.7%)
Отр.Т-вълна	39(22.7%)	9(8.7%)	9(36.0%)	21(47.7%)
Патолог. Q- зъбец	51(29.7%)	35(34.0%)	6(24.0%)	10(22.7%)
БезST-T- промени	5(2.9%)	0(0.0%)	1(4.0%)	4(9.1%)
Ритъмно-проводни нарушения:				
ПЛББ	4(2.3%)	1(1.0%)	1(4.0%)	2(4.5%)
ДББ	8(4.7%)	3(2.9%)	4(16.0%)	1(2.3%)
ЛПХБ.ЛЗХБ	17(9.9%)	9(8.7%)	3(12.0%)	5(11.4%)
AV-блок	13(7.6%)	10(9.7%)	1(4.0%)	2(4.5%)
Предсърдно- мъждене/трепте не	19(11.0%)	10(9.7%)	4(9.1%)	5(20.0%)
Камерна тахикардия	7(4.1%)	6(5.8%)	1(2.3%)	-
Коронарна анатомия				
n	156	101	25	30
LM	18(11.5%)	9(8.9%)	4(16.0%)	5(16.7%)
LAD	96(61.5%)	62(61.4%)	17(68.0%)	17(56.7%)
LCx	64(41.3%)	34(33.7%)	17(68.0%)	13(44.8%)
RCA	88(56.8%)	57(56.4%)	18(72.0%)	13(44.8%)
Едноклонова бо лест	51(32.7%)	40(39.6%)	4(16.0%)	7(23.3%)
Двуклонова бол ест	46(29.5%)	33(32.7%)	7(28.0%)	6(20.0%)
Триклонова бол ест	48(30.0%)	26(25.7%)	13(52.0%)	9(30.0%)
Без КБ	11(7.1%)	2(2.0%)	1(4.0%)	8(26.7%)
Насочени за АКБ	14(8.1%)	10(9.7%)	-	4(9.1%)

Таблица 4Г: Данни от вътреболничната смъртност, PON/ArEs-активност(U/L) и GRACE-скор в изследваната група.

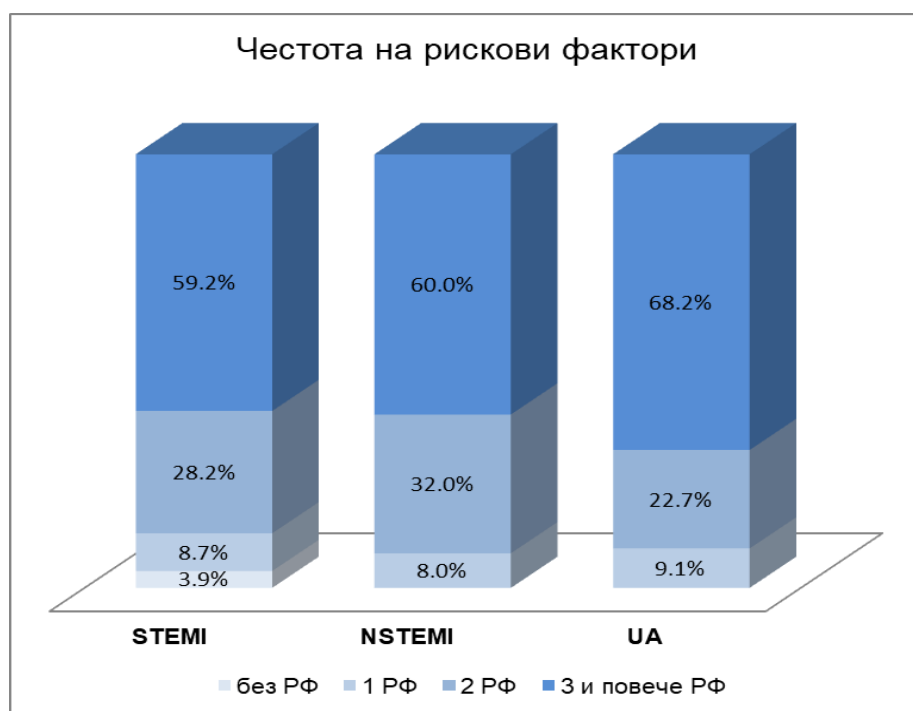
Вътреболнична смъртност	13(7.6%)	11(10.7%)	-	2(4.5%)
GRACE				
≤108	90(52.3%)	51(49.5%)	8(32.0%)	31(70.5%)
109-140	51(29.7%)	29(28.2%)	12(48.0%)	10(22.7%)
>140	31(18.0%)	23(22.3%)	5(20.0%)	3(6.8%)
PON1-активност(U/L) средна±SD				
		67.45±8.9		48.12±25.6

Ar-активност(U/L)средна±SD			
		66.34 ± 5.3	54.18 ± 12.8
Забележка:Процентът не е равен на 100, заради ефекта от закръгляне			

Най-голяма е честотата на наличие на повече от 3 РФ при болните в групата с UA, последвани от тези с NSTEMI и STEMI(Фигура 3).

При включените пациенти от изложените в таблица 11 данни се вижда разпределението на рисковите фактори, именно:

- с един РФ са 15(8.7%);
- с два РФ са 47(27.3%);
- с три и повече са 106(61.6%).



Фигура 3: Разпределение на РФ при пациенти с остър коронарен синдром.

Открива се значимо по-голям брой пациенти с известна предходна стабилна стенокардия в групата с ОКС без ST-елевация (68.1%), за разлика от тази със СТЕМИ (37.9%, $p < 0.0001$).

Определяне на приноса на фактора време от началото на клиничната симптоматика в общата преживяемост на болните.

Най-голям процент пациенти и с трите диагнози търсят медицинска помощ след 24-ти час от началото на гръдната болка ($n=96$, 55.8%). Сравнително малък брой болни със СТЕМИ (32, 31.1%) са потърсили медицинска помощ до 6-ти час, а 45 (46.9%) едва след 24ти час.

Навременното или по-ранно търсене на медицинска помощ няма отношение към пола и възрастта на пациентите.

Не се откри асоциация между времето от началото на клиничната симптоматика и общата преживяемост в болницата, на 6-ти, 12-ти, 24-ти и 108-ми месец.

4.2. Анализ на взаимовръзката между биохимичните показатели (ОХ, ЛДЛ, ХДЛ, ТГ, кратинин, СРК, СРК-МВ, Тп I) с демографските и рисковите фактори;

4.2.1. Взаимовръзка между ОХ, ЛДЛ, ХДЛ, ТГ с демографските и рисковите фактори;

Взаимовръзка с диагнозата

В Таблица 5 са представени средните стойности на показателите на липидния профил в общата група, както и в различните групи според диагнозата.

Най-високата стойност на общия холестерол (ОХ) и β -холестерола (ЛДЛ) са в групата на СТЕМИ, като се наблюдава тенденция за значима разлика с НАП ($p=0.072$ и $p=0.047$, съответно). Не бяха установени значими разлики в другите показатели между другите групи по диагноза.

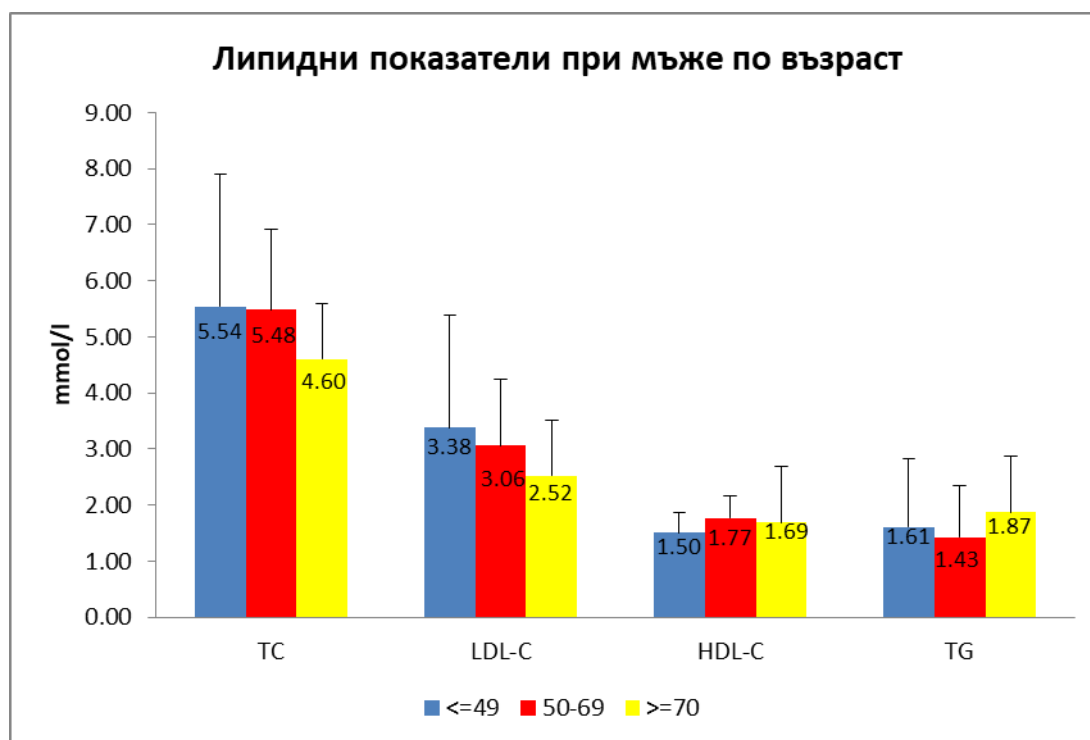
Взаимовръзка с пола

При анализиране на показателите на липидния профил според пола (Таблица 4Б), не се откри значима разлика в стойността на ОХ по пол ($p=0.203$). Липсва такава и в нивата на β -холестерола (ЛДЛ) ($p=0.217$), както и при ТГ (0.527).

Взаимовръзка с възрастта

При разделяне на пациентите в подгрупи според възрастта, установихме, че по отношение на общия холестерол и ЛДЛ-Х се наблюдава нисходяща градация при мъжете ($p=0.049$, $p=0.069$, съответно, ANOVA тест). За ХДЛ-Х и ТГ установихме статистически значима разлика в нивата при различните групи ($p=0.013$, $p=0.009$, съответно, ANOVA тест), като значимо най-ниски стойности на ХДЛ-Х имат младите мъже под 49 години ($p=0.003$, $p=0.076$, LSD post hoc), а възрастните мъже над 70 години имат значимо най-високи стойности на ТГ ($p=0.004$, $p=0.010$, LSD post hoc) спрямо другите възрастови групи. (Фигура 4)

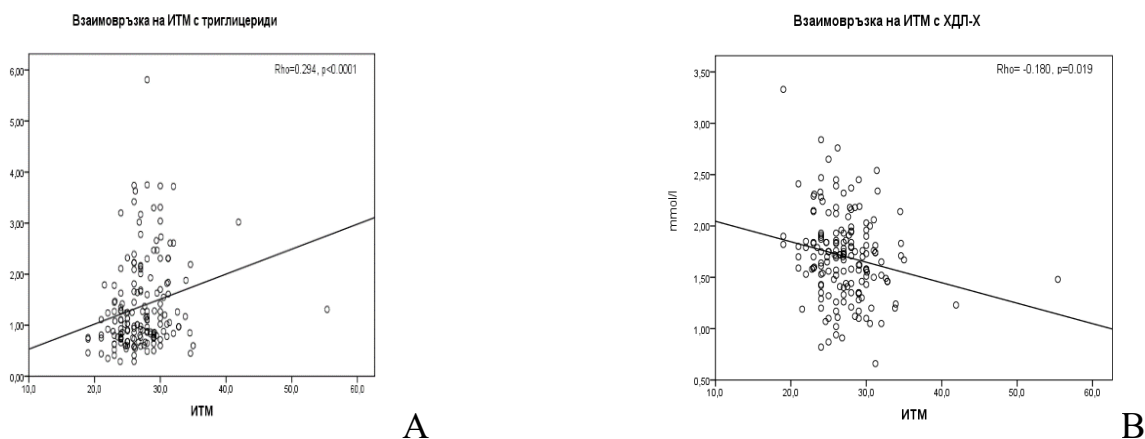
Не бяха установени разлики в стойностите на липидните показатели между възрастовите групи при жените.



Фигура 4. Показатели на липидния профил при мъже в различните възрастови групи.

Взаимовръзка с ИТМ

Стойността на ОХ и ЛДЛ в нашата група не корелира с ВМІ (ИТМ), използвайки коефициента на Спирмън. Открихме слаба положителна корелация между повишените ТГ и ИТМ (коэф. Спирмън $Rho=0.294, p<0.0001$) (Фигура 5А) и слаба отрицателна корелация между ХДЛ и ИТМ (Спирмън $Rho=-0.180, p=0.019$) (Фигура 5В).



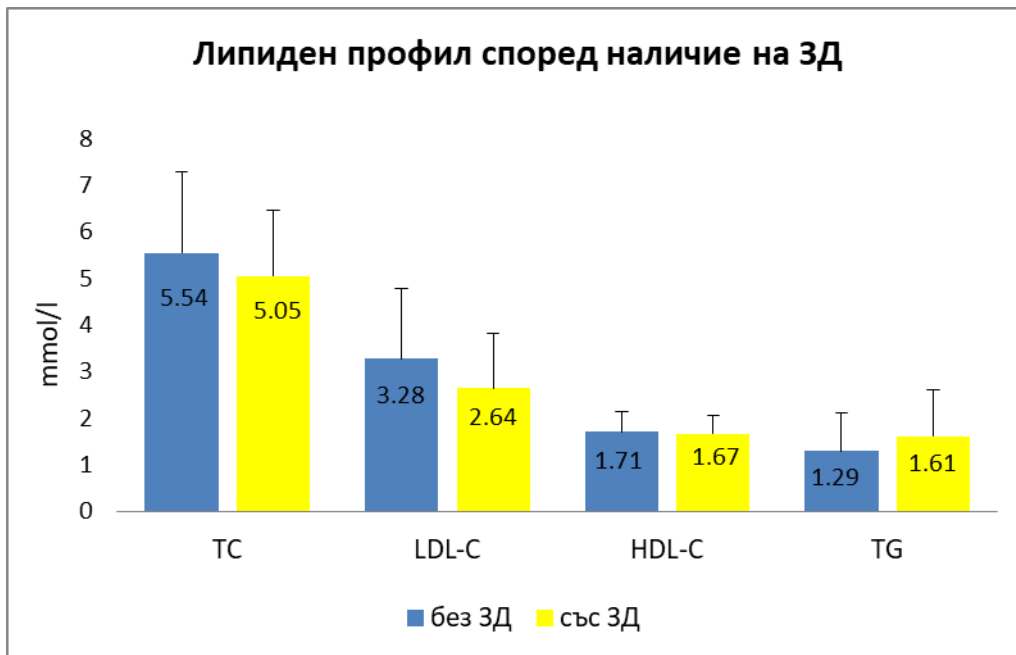
Фигура 5: Корелация между ИТМ с нивата на триглицеридите (А) и високоплътностния холестерол (ХДЛ-Х) (В).

При разглеждане на корелационните взаимовръзки между ИТМ с показателите на липидния профил при двата пола, се оказва, че статистическата значимост на взаимовръзките между ИТМ с ТГ и ХДЛ-Х се запазва при жените ($Rho=0.370, p=0.004$; $Rho=-0.268, p=0.041$, съответно), докато при мъжете значима остава само взаимовръзката на ИТМ с ТГ ($Rho=0.276, p=0.003$)

Взаимовръзка с наличие на захарен диабет

По отношение на ЗД получихме, че при диабетичите има тенденция за по-ниски стойности на ОХ ($p=0.100$), значимо по-ниски стойности на нископлътностния холестерол ($p=0.010$) и значимо по-високи стойности на

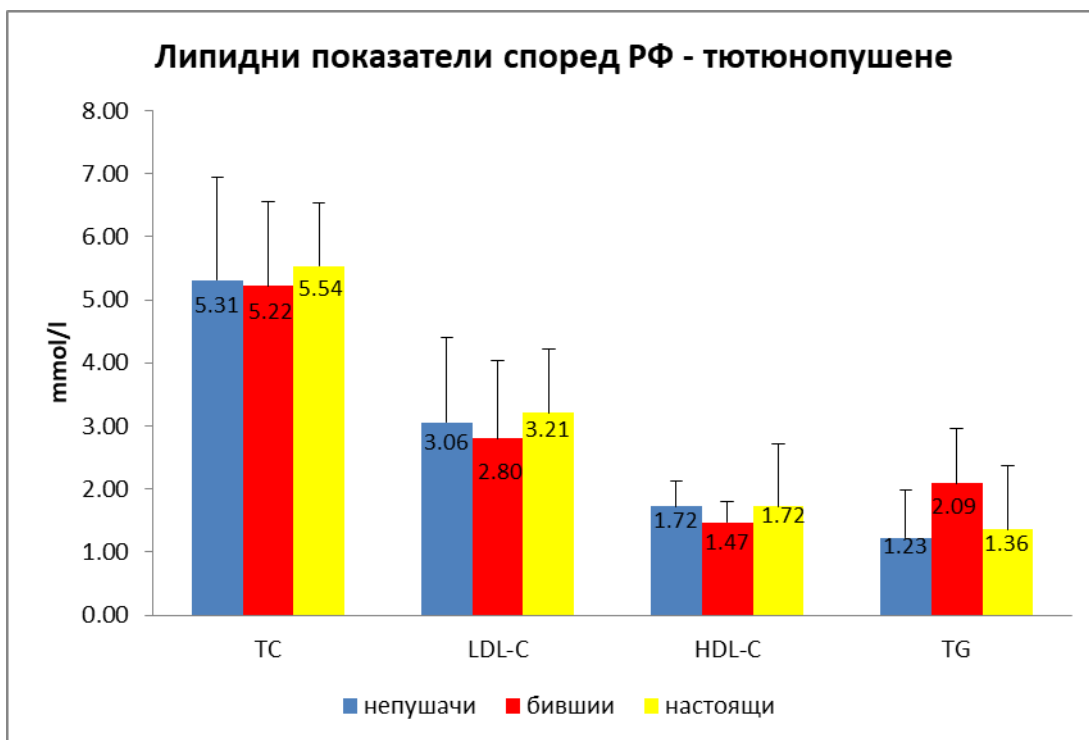
триглицеридите в сравнение с недиабетици ($p=0.043$). Високоплътният холестерол бе по-висок при недиабетиците, без наличие на статистическа значимост ($p=0.539$). (Фигура 6)



Фигура 6: Стойности на показателите на липидния профил с/без захарен диабет (ЗД).

Взаимовръзка с тютюнопушене

При пушачите е налице по-висок ОХ и ЛДЛ-Х, без достигане на статистическа достоверност. По отношение на ТГ се установи статистически достоверна разлика между трите групи ($p=0.002$, ANOVA тест), като бившите пушачи имаха значимо най-високи стойности спрямо другите групи ($p<0.0001$, $p=0.003$, LSD Post Hoc) (Фигура 14) .



Фигура 7. Взаимовръзка между липидните показатели и тютюнопушенето в цялата група на пациентите.

При разглеждане на същите взаимовръзки при двата пола не се установиха статистически значими разлики, освен за ТГ при мъже ($P < 0.0001$, ANOVA тест), като бившите пушачи имаха сигнификантно най-високи стойности в сравнение с останалите групи, непушачи и настоящи, съответно ($p < 0.0001$, $p = 0.001$, LSD Post Hoc).

Взаимовръзка с артериална хипертония

Не беше установена взаимовръзка между наличието на артериална хипертония и серумните стойности на ОХ ($p = 0.769$), ЛДЛ-Х ($p = 0.548$), ХДЛ-Х ($p = 0.673$) и ТГ ($p = 0.695$). Аналогични бяха резултатите и при разделянето по пол.

Взаимовръзка с фамилната обремененост

Наличието на фамилна обремененост за ранна ИБС не се асоциираше с изследваните биохимични показатели на липидния профил. При разглеждане на тези взаимовръзки при двата пола, бе установено единствено, че ТГ са значимо по-високи при жените с фамилна

обремененост (1.79 ± 0.91 mmol/l) в сравнение с тези без обремененост (1.33 ± 0.68 mmol/l, $p=0.045$).

4.2.2. Взаимовръзка между серумен креатинин и GFR с демографските и рисковите фактори;

Взаимовръзка с диагнозата

Резултатите от Таблица 3, показват, че съществува тенденция за разлика в средната стойност на гломерулната филтрация (GFR) при различните диагнози ($p=0.089$), като стойностите са значимо по-високи при НСТЕМИ в сравнение със СТЕМИ ($p=0.036$), и без значимост по-високи спрямо НАП ($p=0.101$).

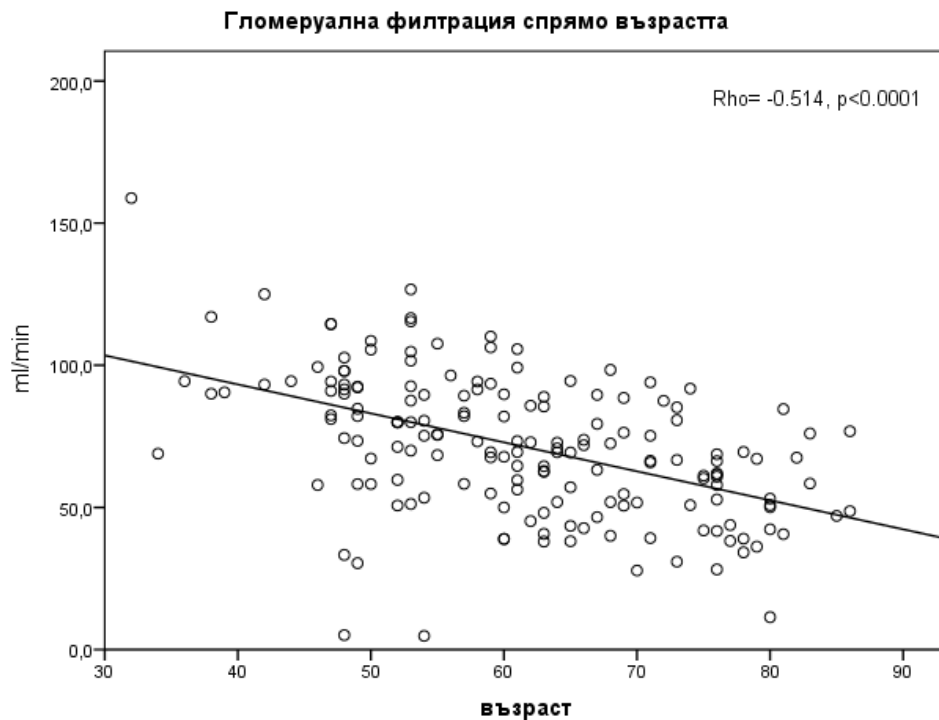
При разделяне на пациентите на подгрупи съобразно граничната стойност за GFR (<60 ml/min), бе установена статистически значима разлика между пациентите с различна диагноза. Пациентите с диагноза STEMI с GFR <60 ml/min са сигнификантно повече от тези в групата с НАП ($p=0.006$), а тези с NSTEMI имат рядко стойности на GFR <60 ml/min от НАП ($p=0.041$).

Взаимовръзка с пола

Анализът на изследваните параметри при двата пола показва, че GFR при мъжете е сигнификантно по-висока в сравнение с жените ($p=0.001$) (Таблица 4) и без значима разлика в стойностите на креатинина ($p=0.116$) (Таблица 4).

Взаимовръзка с възрастта

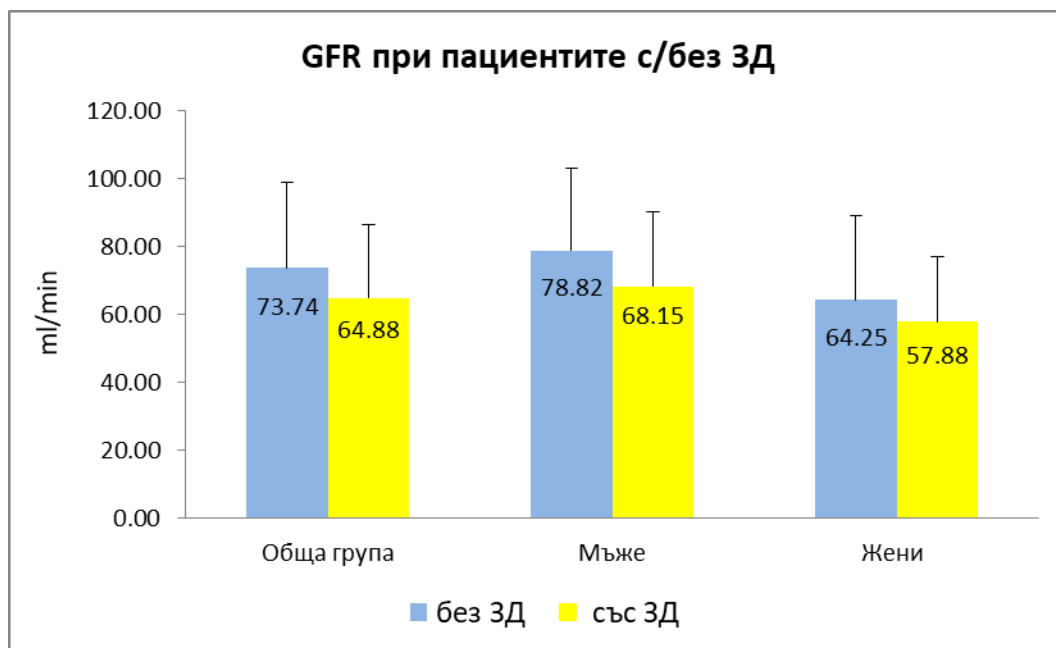
Нашите резултати потвърждават, че с напредване на възрастта GFR значимо намалява ($Rho = -0.514$, $p < 0.00001$) (Фигура 8), а серулният креатинин се повишава ($Rho = 0.340$, $p < 0.00001$). При анализиране на тези корелационни връзки при двата пола, значимостта се запазваше.



Фигура 8. Корелационна зависимост на GFR спрямо възрастта на пациентите.

Взаимовръзка с наличие на захарен диабет

При анализиране на GFRи серумният креатинин при пациенти с и без захарен диабет, установихме, че тези страдащи от захарен диабет имат значимо по-ниска GFR ($p=0.039$), докато серумният креатинин бе със съизмерими стойности ($p=0.979$). Разделянето по пол показа, че стойностите на изследваните показатели нямат разлика при жените с/без ЗД, докато само GFR при мъжете със ЗД показва значимо по-ниски стойности в сравнение с тези при мъжете без диабет ($p=0.036$). (Фигура 9)



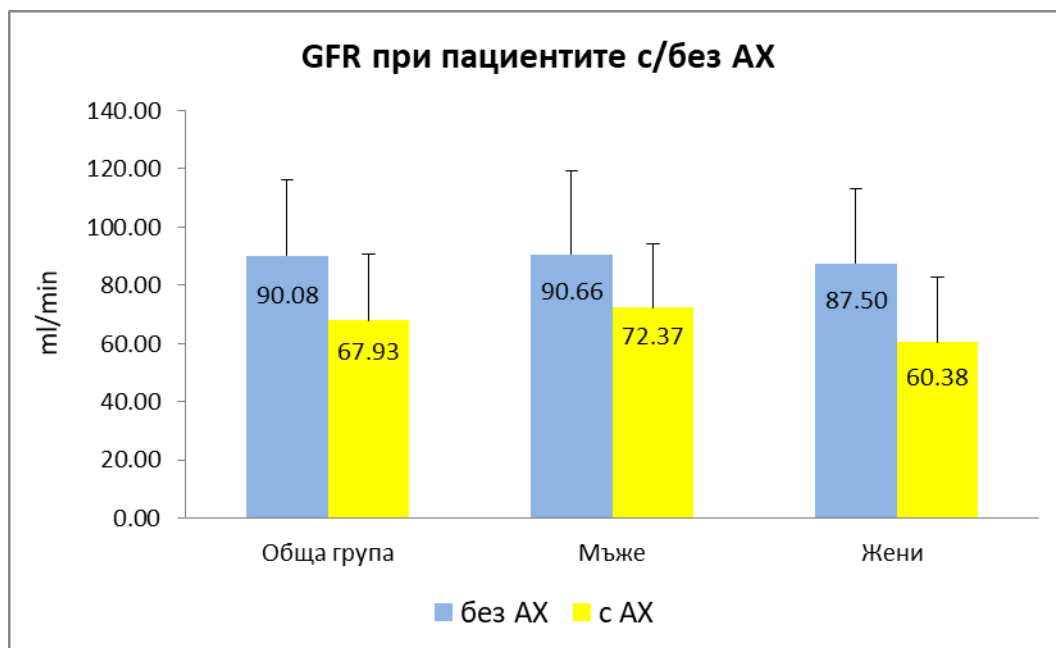
Фигура 9. Стойности на GFR в общата група и по полове в зависимост от наличието на захарен диабет (ЗД).

Взаимовръзка с тютюнопушене

Интересен бе резултатът, показващ значимо по-високи стойности на GFR при настоящи пушачи (84.29 ± 24.38 ml/min) в сравнение с бившите (75.99 ± 18.24 ml/min, $p=0.021$, LSD Post Hoc) и непушачите (61.57 ± 21.14 ml/min, $p<0.0001$, LSD Post Hoc). Аналогични бяха резултатите и в различните възрастови групи (с изключение на най-възрастната група), както и при групиране по пол.

Взаимовръзка с артериална хипертония

Установихме значително по-ниски стойности на GFR ($p<0.0001$) и тенденция за по-високи стойности на серумния креатинин ($p=0.166$) при пациентите с артериална хипертония. Относно GFR по пол, разликите остават статистически значими ($p=0.013$ при жени; $p=0.001$ при мъже). (Фигура 10).



Фигура 10. Стойности на GFR в общата група и по полове в зависимост от наличието на артериална хипертония (АХ).

4.2.3. Анализ на взаимовръзката на сърдечните ензими – СРК, СРК-МВ, Тп с демографски и рискови фактори;

Взаимовръзка с диагнозата

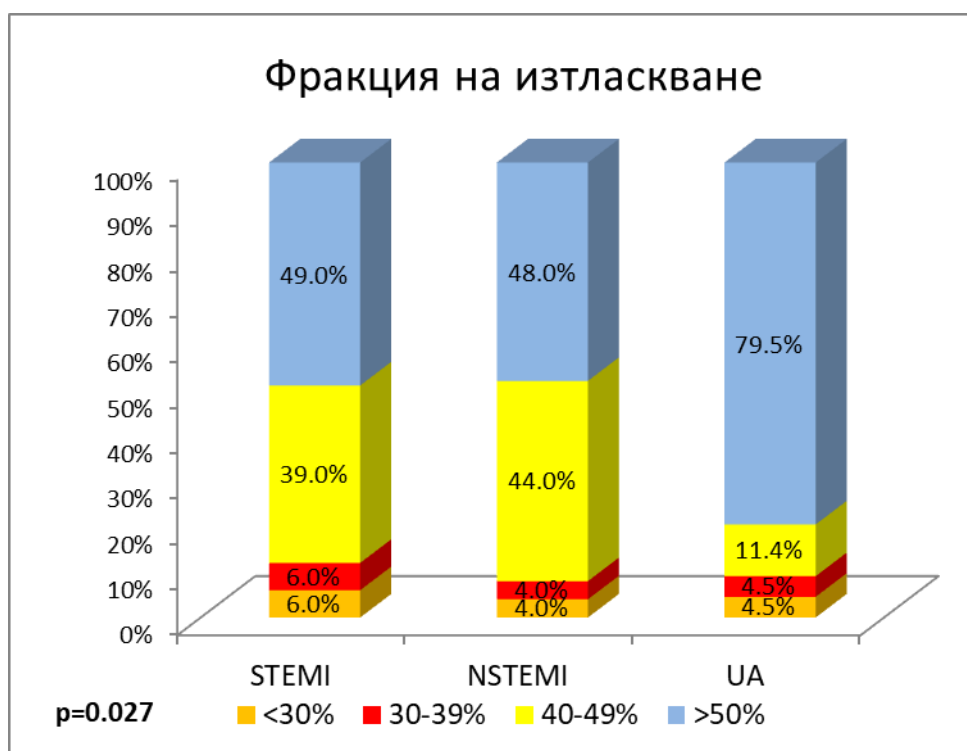
Както е показано в Таблица 5, най-високи стойности на изследваните показатели има при пациентите със СТЕМИ, като статистическа значимост бе установена за СРК и за СРК-МВ фракцията ($p < 0.0001$ за двата показателя, ANOVA тест).

Взаимовръзка с рисковите фактори

Не бяха установени взаимовръзки между сърдечните маркери с ИТМ, наличието на ЗД и АХ. Интересен резултат бе получен за нивата на тропонин при настоящи/бивши пушачи и непушачи ($p = 0.008$): бившите пушачи имаха значимо по-висок тропонин от непушачите ($p = 0.003$) и особено спрямо настоящите пушачите ($p = 0.004$).

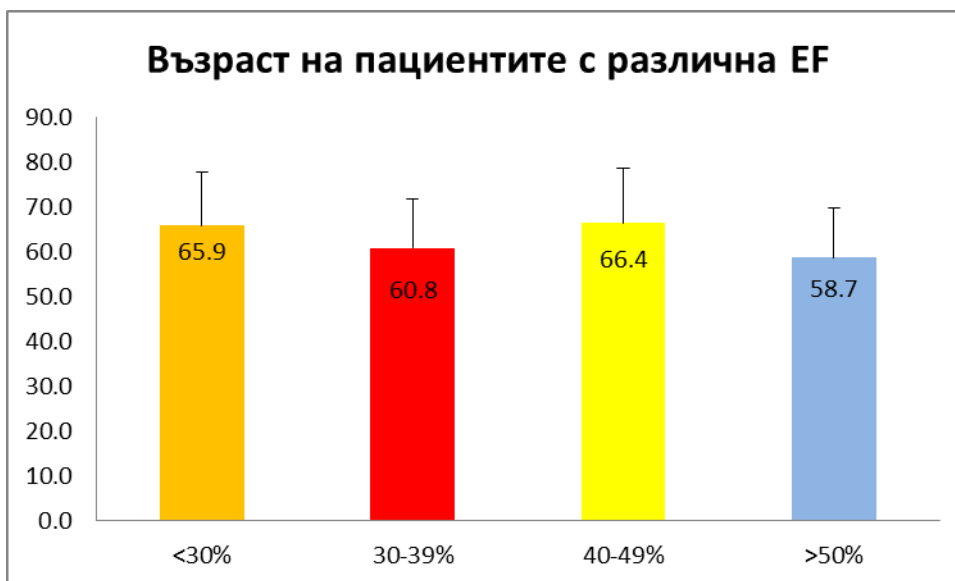
4.3. Анализ на взаимовръзката между някои ехокардиографски параметри, като фракция на изтласкване на лява камера и връзката ѝ с близката и далечната прогноза на пациентите с ОКС.

В групата на СТЕМИ (30/100, 39.0%) и НСТЕМИ (11/25, 44%) имат EF между 40-49% в сравнение с НАП, при които само 11.4% (n=5) имат такава стойност ($p=0.027$). Обратно, много по-голяма част от пациентите с НАП имат фракция на изтласкване $>50\%$ (35/44, 79.5%) в сравнение с другите две групи (Фигура 11).



Фигура 11. Фракция на изтласкване при болните с ОКС.

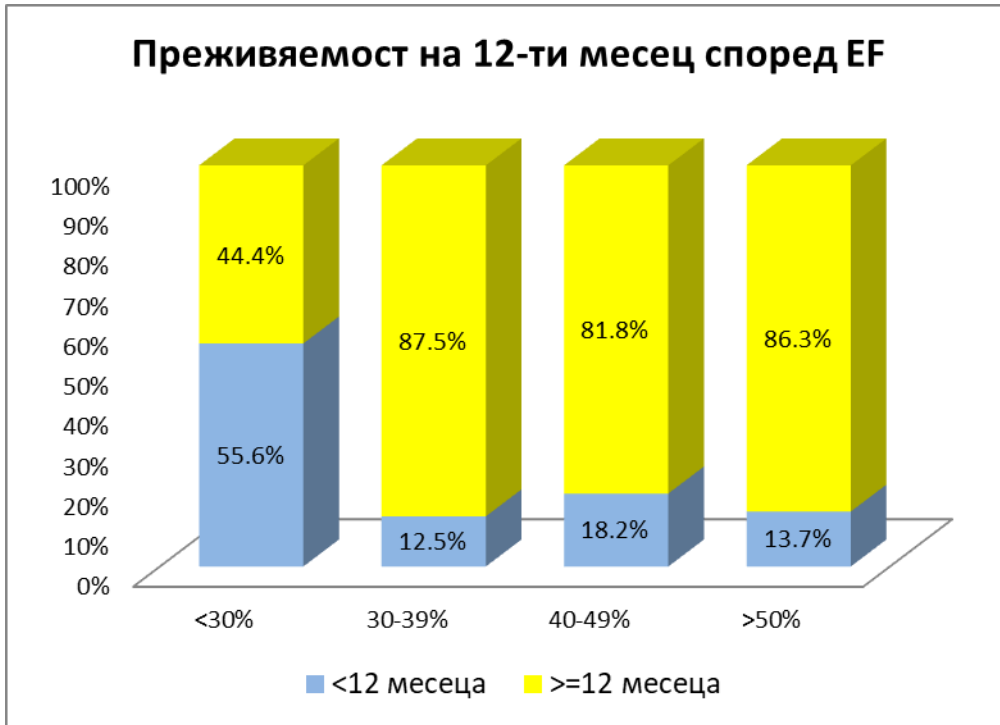
След прилагане на тест за множествени сравнения на Тюки установихме, че пациентите с $EF>50\%$ са на средна възраст 58.7 ± 10.9 год., а тези с EF в границите 49-40% на 66.4 ± 12.1 год ($p=0.001$, Тюки тест) (Фигура 12).



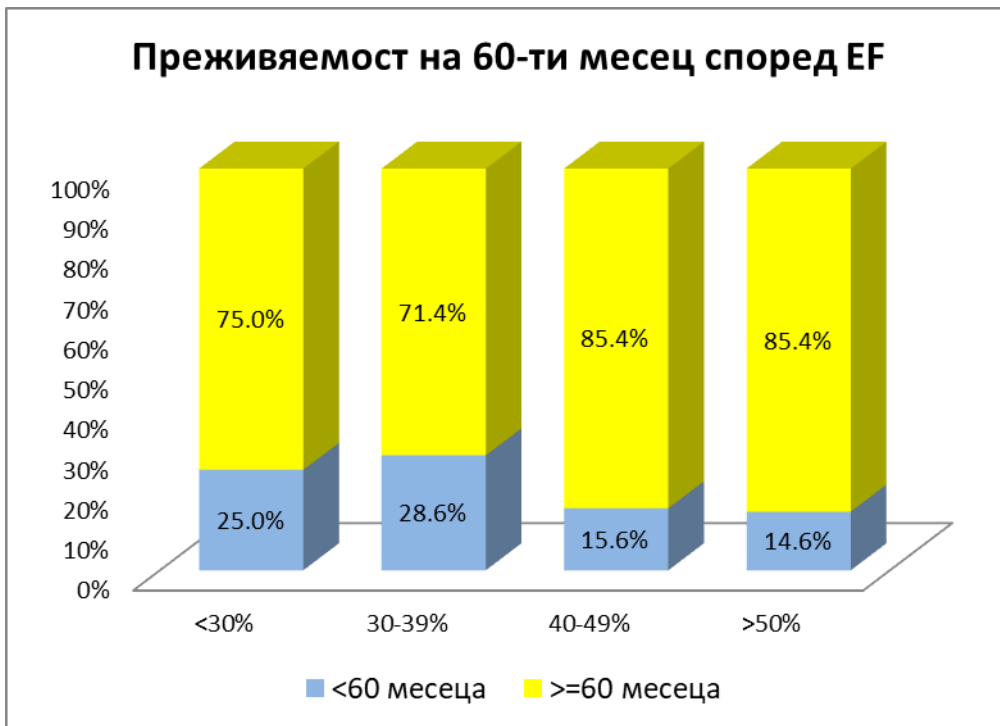
Фигура 12. Средна възраст на пациентите с различна фракция на изтласкване (ANOVA тест, $p=0.001$).

Анализирайки взаимовръзката между броят на засегнатите съдове и фракцията на изтласкване в общата група, установихме, че без ангиографски данни за стеноза, както и тези с едноклонова коронарна болест по-често имат фракция на изтласкване при хоспитализацията над 50% (90% и 62.0%, съответно) в сравнение с пациентите с дву- и триклонова коронарна болест (57.8% и 39.6%, съответно, $p=0.013$). Болните с ОКС имащи оклузия на лява предна десцендентна артерия (LAD) по-често (54.2%), имат фракция на изтласване при приема по-ниска от 49% в сравнение с тези, които нямат оклузия на тази артерия (28.1%) ($p=0.002$).

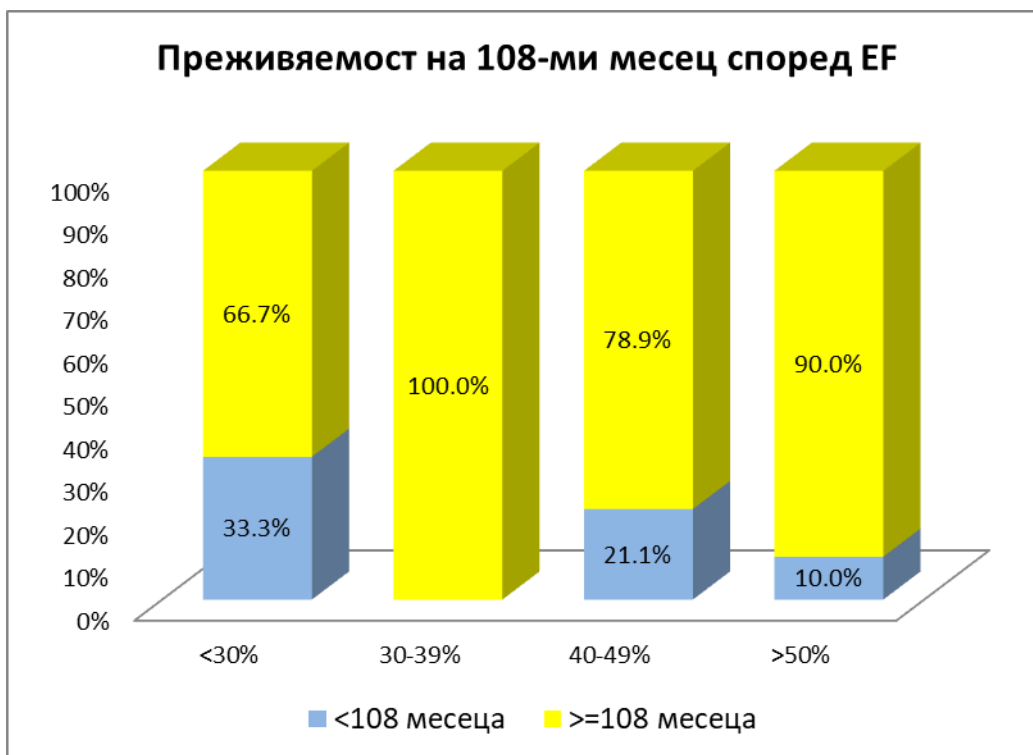
Значително по-малък процент от пациентите с EF <30% оцеляваха след 1-та година (44.4%) в сравнение пациентите с по-високи фракции на изтласкване ($p=0.017$) (Фигура 13 А). До 5-тата и до 9-тата година преживяемостта отново зависеше от фракцията на изтласкване при хоспитализацията (Фигура 13 В и С).



A



B

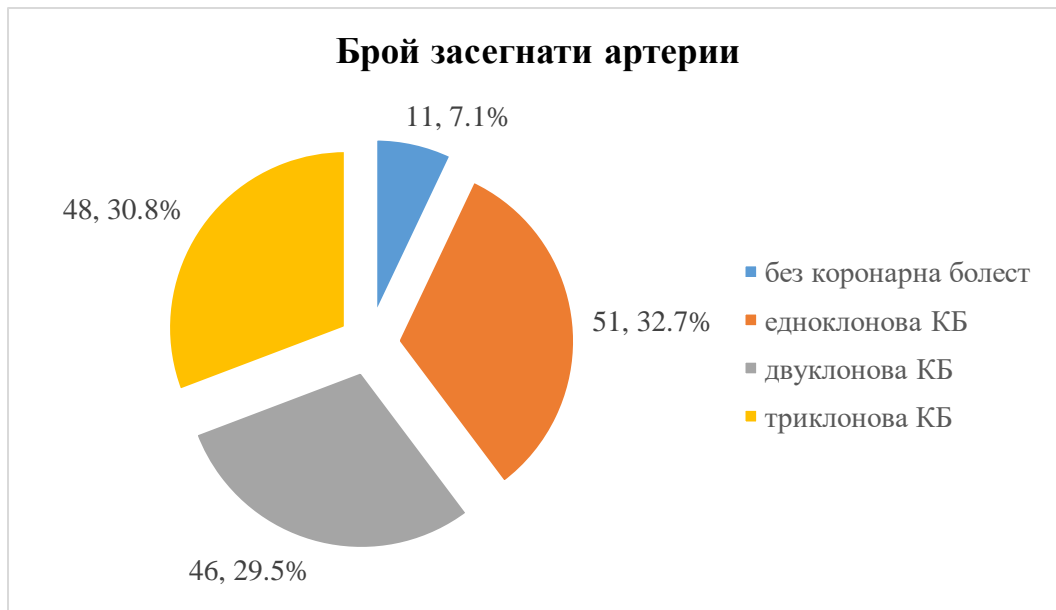


С

Фигура 13: Преживяемост на пациентите според фракцията на изтласкване(EF) на 12-ти месец (A), 60-ти месец (B) и 108-ми месец (C).

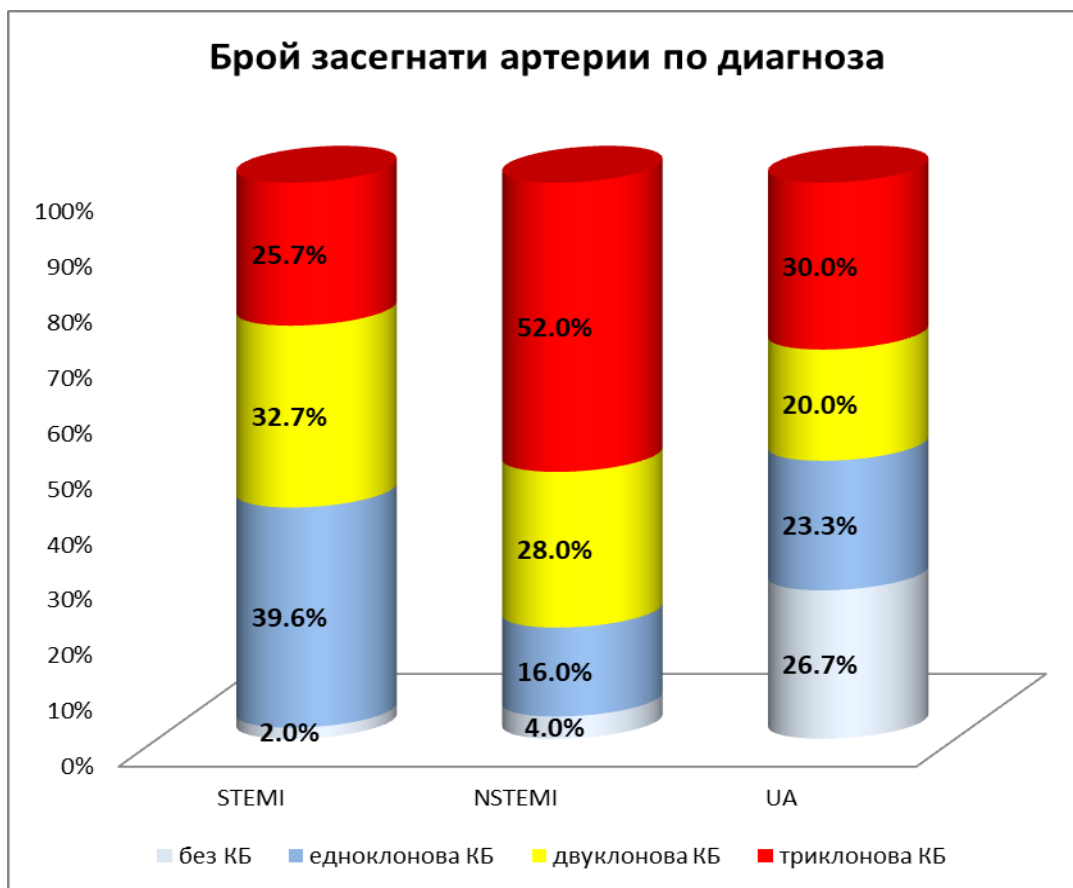
4.4. Анализ на морфологичните промени установени при инвазивното изследване с известните рискови фактори.

От коронарната ангиограма разпределението на пациентите с едноклонова, двуклонова и триклонова коронарна болест са съответно 51, 46 и 48 пациенти (Фигура 21).



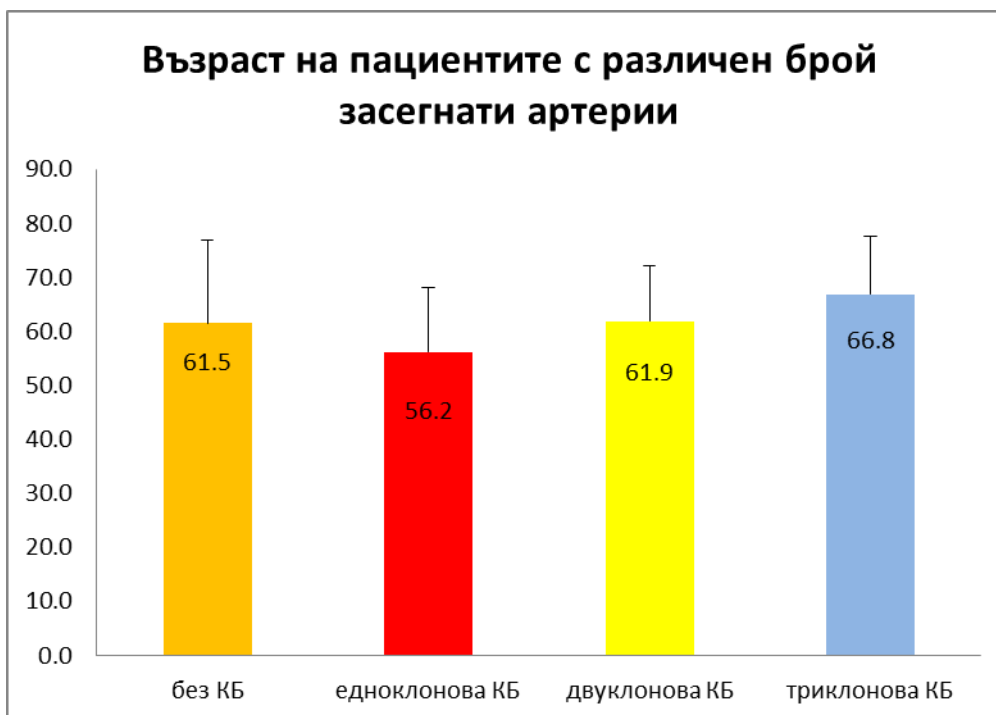
Фигура 14. Брой на пациентите с едноклонова, двуклонова, триклонова коронарна болест (КБ) и без КБ.

Наблюдавана бе статистически значима разлика в честотата на броя засегнати съдове между различните диагнози ($p < 0.0001$) (Фигура 14). Триклоновата коронарна болест заема най-голям дял при НСТЕМИ (52%), докато при НАП е 30%, а при СТЕМИ 25.7%. Логично, пациентите със СТЕМИ най-често имат едноклонова КБ (39.6%).



Фигура 15. Брой на пациентите с едноклонова, двуклонова, триклонова коронарна болест (КБ) и без КБ в зависимост от диагнозата.

Възрастта на пациентите с един засегнат коронаред съд е значимо по-ниска от тази на пациентите с два ($p=0.016$, LSD Post Hoc анализ) и три болни съда ($p<0.0001$, LSD Post Hoc анализ) (Фигура 16).



Фигура 16. Възраст на пациентите с различен брой засегнати артерии ($p < 0.0001$, ANOVA тест).

Пациентите без анамнеза за АХ имат по-често едноклонова КБ (58.3%), докато тези с АХ имат по-често двуклонова (32.6%) и триклонова (32.6%) КБ ($p=0.024$).

По отношение на стойностите на гломерулната филтрация (GFR) е налице тенденция за трисъдово засягане при болните с $GFR < 60 \text{ ml/min}$ (41.5%), в сравнение с пациентите с GFR над 60 ml/min (24.8%) ($p=0.098$).

При проследяването на преживяемостта на пациентите на 12-ти месец, 5-та и 9-та година, установихме, че 12-месечната преживяемост не се влияе от броя на засегнатите от атеросклероза коронарни съдове ($p=0.349$), докато на 5-тата година, смъртността при триклоново засягане е значимо по-висока (33.3%), отколкото при пациентите в другите групи (9.1% при едноклонова КБ, 15.4% при двуклонова КБ, и 14.3% при пациентите без КБ ($p=0.041$)). Тази значимост се загубва на 9-та година от проследяването ($p=0.389$).

Налице е тенденция за по-висока вътреболнична смъртност при пациенти с триклоново засягане и висок GRACE ($p=0.003$). Установява се статистически значима връзка между наличието на ОЛСН и смърт по време на хоспитализация ($p=0.017$), без зависимост от виновния съд (LM,LAD,LCx,RCA), като причина за ОКС.

4.5. Асоциация на GRACE- скор със смъртността по всички причини на 1-ва, 5-та и 9-та година.

Вътреболнична смъртност беше 7.6%. Сърдечен арест е регистриран при 13 (7.6%).

Изчисленият GRACE-score за вътреболнична смъртност по диагноза е представен в Таблица 5. Значително по-голям брой от пациентите с диагноза STEMI имат висок риск за настъпване на смърт (22.3%) т.е. $GRACE > 140$ т., за разлика от тези с НАП (6.8%) и НСТЕМИ (20.0%) ($p=0.013$). Изчисленият GRACE по пол е представен на Таблица 5.

Таблица 5. Разпределение на показателя GRACE по пол.

GRACE	Жени	Мъже	р-стойност
Нисък риск	24(40.7%)	66(58.4%)	0.006
Умерен риск	17(28.8%)	34(30.1%)	
Висок риск	18(30.5%)	13(11.5%)	

Тази зависимост между пола и GRACE-показателя се запазва и на 6-ти месец, като значително повече жени (47.5%) са изложени на висок риск от смърт, отколкото мъже (29.2%) ($\chi^2(2)=6.004$; $p=0.048$).

Асоциирахме индивидуалният рисков скор и открихме значима асоциация между калкулираният GRACE-скор и благоприятния изход от лечението по време на хоспитализацията ($p=0.001$). Преживелите пациенти (25.8%) по

време на болничното лечение имаха GRACE<89т., а починалите нямаше оценени с нисък риск(0. 0%).

4.6. Определяне на серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1, разпространение и честота на изследвания полиморфен вариант L55M PON1 при пациенти с ОКС, и здрави контроли. Анализ на връзката между гореизброените с биохимичните показатели и преживяемостта.

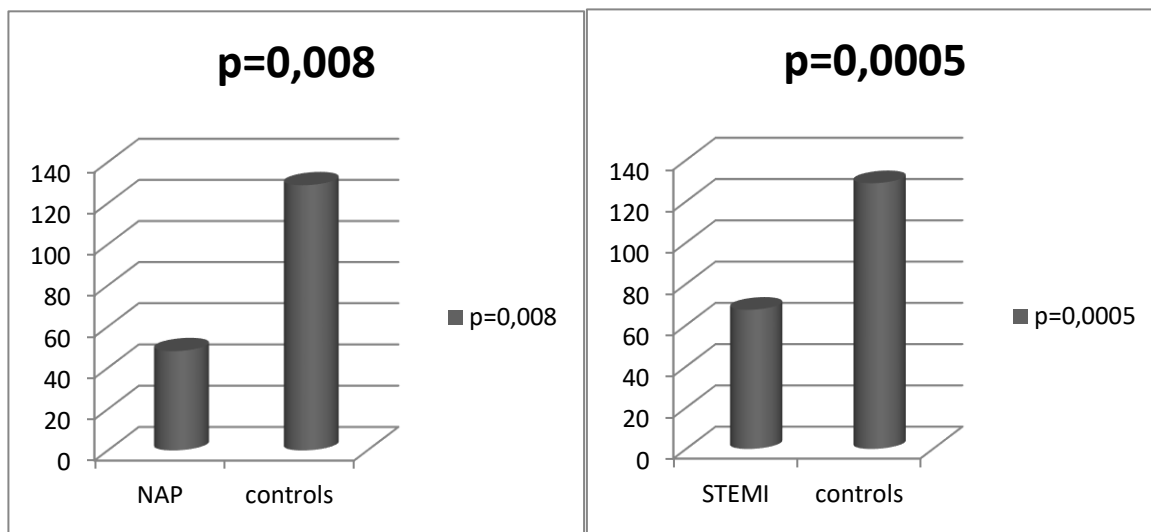
4.6. 1. Изследвания на серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1 при пациенти с ОКС и здрави контроли;

В изследванията на ензимните активности на PON1 бяха включени 42 болни, от които : 36 бяха с остър миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI) и 6 пациенти бяха с нестабилна стенокардия (UA). Средните стойности на параоксоназна и арилестеразна активност при пациентите и контролните индивиди се различаваха статистически значимо, като стойностите бяха значително по-ниски при пациентите, както със STEMI($p=0.0008$ за PON- и за ArEs активност), така и с UA ($p=0.0005$ за PON активност и $p=0.002$ за ArEsактивност, респективно) (Таблица 6) (Фигура 17А и 17 В и Фигура 18А и 18В).

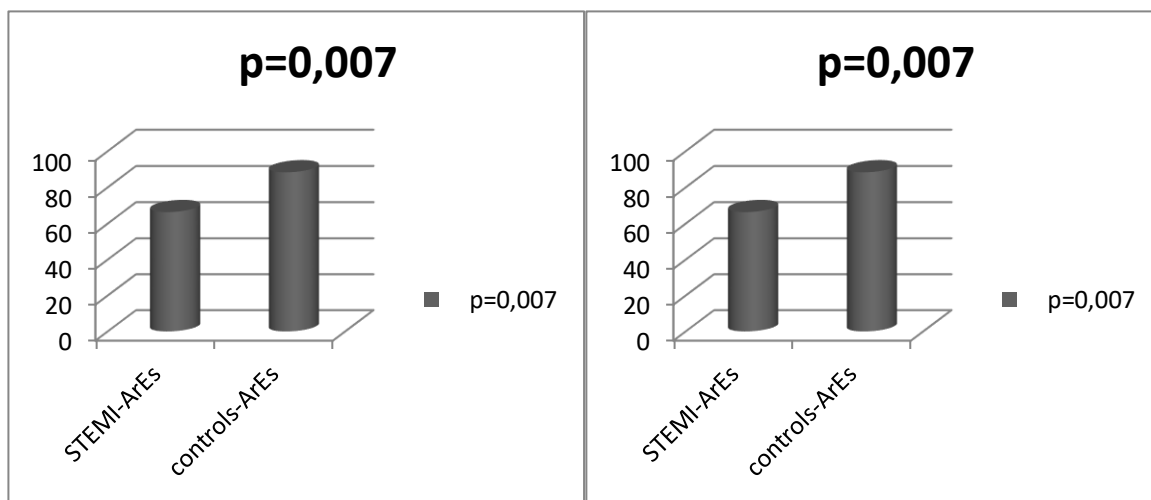
Таблица 6. Средни стойности на серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1 и техните нормализирани стойности по HDL-холестерола при контролната група и групите пациентис UA и STEMI.

Показатели	Пациенти		Контроли	p-value	
	NA P	STEMI		NA P	STE MI
PON- activity(U/L)	48,12± 25.6	67,45± 8,9	128,79± 15.1	0,00 8	0.000 5
ArEs- PON1(U/L)	54.18 ± 12.8	66.34± 5.3	88.38± 3.0	0,00 8	0.002

PON1/HDL-C	24,30±28, 81	36,84±28, 99	89,45±64, 40	0,00 3	<0001
ArEs/HDL-C	37,21±11, 29	36,91±11, 38	60,83±24, 9	0,03 7	0.000 8



Фигура 17. Серумни параксоназни активности на PON1 при UA (A) и NSTEMI (B) и при здрави контроли.



Фигури 18. Серумни арилестеразни активности на PON1 при UA (A) и при STEMI (B) и при здрави контроли.

Аналогично, статистически значими разлики се наблюдаваха и при сравняване на нормализираните по HDL -холестерола стойности на параоксоназната и арилестеразна активност (Таблица 6).

При сравнение на параоксоназната активност на PON1 ензима спрямо степента на засягане на коронарна болест (едноклонова, двуклонова, триклонова и многоклонова) получихме тенденция за по-ниски стойности при триклонова и многоклонова коронарна болест ($p=0.07$). Нормализираните стойности на параоксоназната активност на PON1 към нивата на HDL-C при триклонова и многоклонова коронарна болест са по-ниски спрямо едноклонова коронарна болест без статистическа значима достоверност ($p=0.07$).

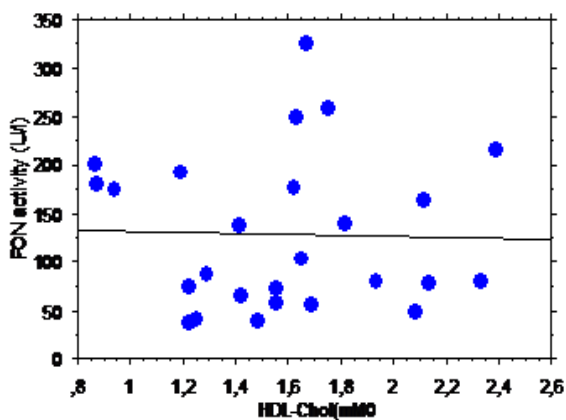
При сравняване на параоксоназната активност при лица с АХ и лица без анамнестични и инструментални данни за АХ получихме статистически значимо по-ниски стойности при пациентите с налична артериална хипертония ($p=0.02$). При сравняване на арилестеразната активност при лица с АХ и без анамнестични и инструментални данни за АХ получихме статистически значимо по-ниски стойности при пациентите с налична артериална хипертония ($p=0.03$). Нормализираните стойности на PON-активността на PON1 по отношение на нивата на HDL-C (PON/HDL-C) при пациенти с анамнестични и инструментални данни за артериална хипертония са достоверно по-ниски спрямо тези без АХ ($p=0.03$).

Средната параоксоназна активност на PON1 при лицата с преживян сърдечно-съдов инцидент е сигнификантно по-ниска в сравнение с тези без минал ССИ ($p=0.018$). Получихме сигнификантно по-високи стойности на общ серумен холестерол при лицата с остър миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия, в сравнение с контролната група ($p<0.001, p<0.0069$). Пациентите с остър миокарден инфаркт без/с ST-елевация и UA имаха по-високи стойности на индекса на телесна маса (BMI), в сравнение с контролната група ($p=0.0027, p=0.046$).

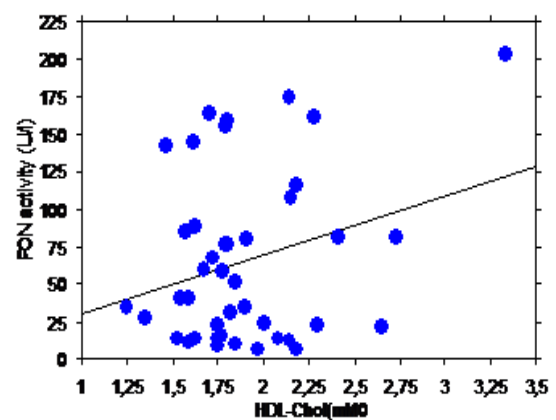
Наблюдаваше се тенденция за намаляване на серумната активност на PON при ЗД в сравнение с лицата, които нямат диабет ($p=0.05$), докато арилестеразната активност не показва значими вариации ($p=0.20$).

При анализиране групата на контролите, ние не установихме корелационна зависимост между серумната параоксоназна активност на PON1 и алфа-холестерол при контролите ($p=0.895$)(фигура 19А).

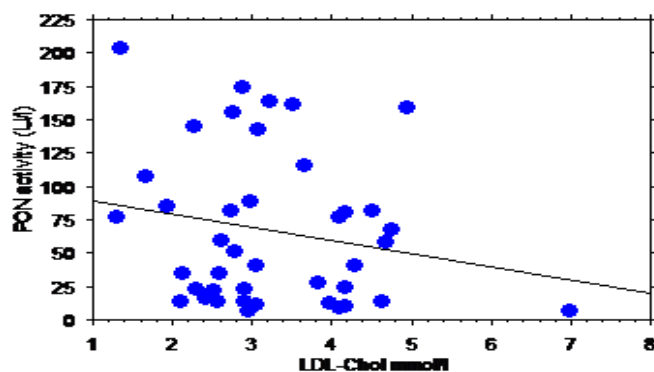
При анализиране на корелационните зависимости между нивата на серумната PONактивност на PON1 на пациентите с ХДЛ-холестерола се установи тенденция за слаба положителна корелация ($R=0.273$, $p=0.080$)(фигура 19 В). Слаба отрицателна, но без статистическа значимост, бе взаимовръзката между серумните нива на параоксоназнатаактивност на PON1 и β -холестерола (ЛДЛ-Х) при пациентите ($R=-0.199$, $p=0.213$) (Фигура 19 С).



Фигура 19А



Фигура 19В



Фигура 19С

Фигура 19. Корелационни взаимосвързки на серумната параоксоназна активност на PON1 с HDL-холестерола при контроли (А), при пациенти (В) и с LDL-холестерола при пациенти (С).

4.6.2. Определяне на разпространението и честотата на полиморфен вариант L55M PON1 при пациенти с ОКС и здрави контроли.

Резултатите от генотипирането за PON1 L55M (163T>A, rs 854560) SNP показаха статистически значима разлика ($p=0.023$) между контролите и цялата група пациенти с остър коронарен синдром (табл. 7). Това разпределение на генотипа определя повече от 2 пъти по-висок риск от развитие на остър коронарен синдром, когато индивидът е носител на генотипове с варианта М алел на PON1 L55M (Таблица 7).

Статистическата значимост се запазва и след корекция за пол и възраст (Таблица 8).

Таблица 7: Генотипно и алелно разпределение на L55M в PON1 при пациенти с остър коронарен синдром и контроли.

<i>L55M SNP in PON1</i>	Пациенти Брой(N) n=77	Честота	Контроли Брой(N) n=122	Честота	OR (95% CI). p-стойност	OR (95% CI). p-стойност (след корекция по пол и възраст)
Генотипно разпределение						

LL	28 (36.4%)	0.364	69 (56.6%)	0.566	1.0 (referent)	
LM	39 (50.6%)	0.506	42 (34.4%)	0.344	2.288 (1.233; 4.248). p=0.009	2.390 (1.230; 4.643). p=0.010
MM	10 (13.0%)	0.130	11	0.090	2.240 (0.856; 5.865). p=0.100	2.275 (0.973; 7.782). p=0.056
LM+MM	49	0.636	53	0.434	2.278 (1.268; 4.095). p=0.006	2.457 (1.306; 4.622). p=0.005
Алелно разпределение						
55L	104	0.627	180	0.738	1.0 (referent)	
55M	62	0.373	64	0.262	1.677 (1.098; 2.561). p=0.017	

Когато разпределението на генотипа беше анализирано в групите пациенти с различна диагноза и беше сравнено с разпределението в контролите, установихме, че съществува значителна разлика само между пациентите със STEMI и контролите ($p=0.012$) (Таблица 8), докато няма разлика в разпределението на генотипа между контролите и пациентите с UA ($p=0.433$) и NSTEMI ($p=0.819$) (Таблица 8).

Таблица 8: Генотипно и алелно разпределение на L55M в PON1 при пациенти с различна диагноза и контроли.

L55M SNP in PON1	Пациенти n = 77	Честота	Контроли n = 122	Честота	OR (95% CI). p-стойност	OR (95% CI). p-стойност (след корекция по пол и възраст)

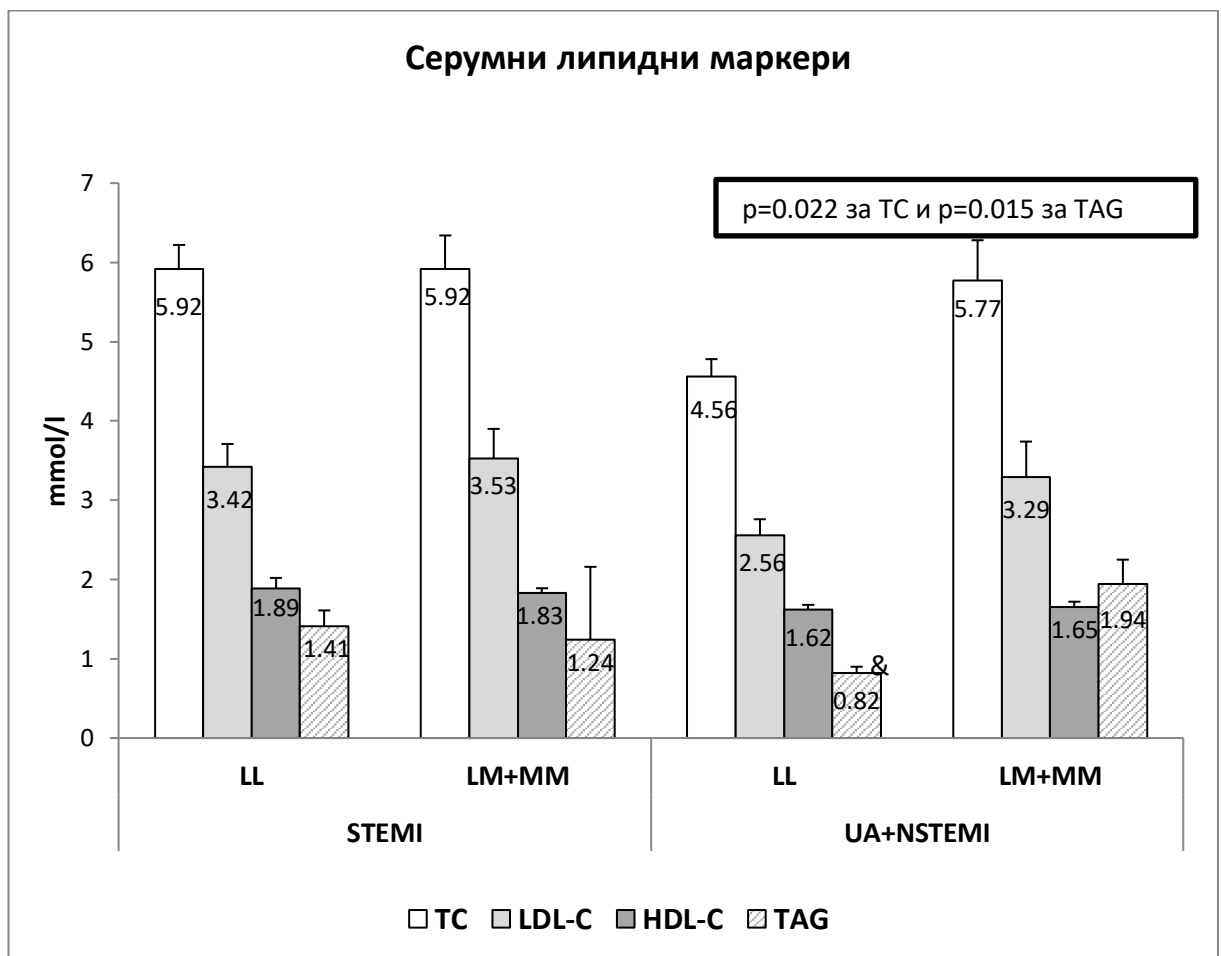
Генотипно разпределение – пациенти със STEMI (n=53)						
LL	17	0.321	69	0.566	1.0 (referent)	
LM	29	0.547	42	0.344	2.803 (1.376; 5.706). p=0.005	2.750 (1.304; 5.798). p=0.008
MM	7	0.132	11	0.090	2.583 (0.872; 7.652). p=0.087	3.029 (0.950;9.658). p=0.061
LM+MM	36	0.679	53	0.434	2.757 (1.398; 5.436) p=0.003	2.801 (1.372; 5.718) p=0.005
Генотипно разпределение – пациенти с UA (n =10)						
LL	4	0.400	69	0.566	1.0 (referent)	
LM	4	0.400	42	0.344	1.643 (0.390;6.920) p=0.499	1.834 (0.419;8.029) p=0.421
MM	2	0.200	11	0.090	3.136 (0.512;19.22) p=0.216	4.967 (0.713;34.63) p=0.106
LM+MM	6	0.600	53	0.434	1.953 (0.542;7.273) p=0.318	2.295 (0.590; 8.927). p=0.231
Генотипно разпределение – пациенти с NSTEMI (n =14)						
LL	7	0.500	69	0.566	1.0 (referent)	
LM	6	0.429	42	0.344	1.408 (0.443; 4.474). p=0.562	1.597 (0.462; 5.527). p=0.460
MM	1	0.071	11	0.090	0.896 (0.100; 8.005). p=0.922	2.301 (0.214;24.80). p=0.492
LM+MM	7	0.500	53	0.434	1.302 (0.430; 3.939). p=0.640	1.670 (0.505;5.523). p=0.400

И така, лица с генотип с поне един вариант М алел на PON1 L55M (163T>A, rs 854560) SNP изглежда имат повече от 2.5 пъти по-висок риск от

развитие на STEMI, отколкото тези, които са хомозиготни на див тип L алел (LL генотип) (Таблица 8).

4.6.3. Асоциации на PON1 L55M SNP с биохимични и клинични маркери на пациенти с ОКС;

Анализът на връзката на генотипите със серумните характеристики на липидния профил и серумните маркери на бъбречните функции (креатинин и гломерулна фракция) показва, че при пациенти с генотип с вариант на алел М (LM+MM), които страдат от ОКС без ST-елевация (NSTEACS, т.е. UA или NSTEMI), серумните нива на общия холестерол (TC) и триацилглицероли (TAG) са значително по-високи, отколкото при пациенти с NSTEACS с LL генотип ($p=0.022$ за TC и $p=0.015$ за TAG) (Фигура 20, Таблица 9).



Фигура 20: Серумни липидни маркери при подвидовете генотип с различни алелни честоти в PON1.

При сравняване на маркерите за бъбречна функция (Таблица 9), открихме тенденция ($p=0.072$) без статистическа значимост за по-висок серумен креатинин при пациенти с М алелни генотипове (LM или MM генотип), които са с NSTEMI, отколкото пациенти с същата диагноза, но с LL генотип. Когато пациентите бяха класифицирани в групи според горната граница на нормалните граници от 134 $\mu\text{mol/l}$ креатинин, тенденцията се запази: пациентите с М алелни генотипове (LM или MM генотипове), които са с NSTEMI, бяха по-често с по-висок креатинин (23,1%, 3/13) от пациентите със същата диагноза, но с LL генотип, които всички имат нормални стойности на креатинина ($p=0.089$). Не се наблюдава разлика за GFR при пациенти с различна диагноза и различни генотипове (Таблица 9).

Таблица 9: Маркери на серумния липиден профил и маркери за бъбречна функция при пациенти с различни PON1 L55M генотипове и диагноза. Данните са представени като средна SEM (стандартна грешка на средната стойност).

Показател и	STEMI			LL	NSTEMI (UA+NSTEMI)			LM+MM
	LL	LL_LM	p-value	p-value	LL	LL_LM	p-value	p-value
			(LL vs. LM+MM)	(STEMI vs. UA+NSTEMI)			(LL vs. LM+MM)	(STEMI vs. UA+NSTEMI)
ТХ (mmol/l) Mean±SEM	5.92±0.30	5.92±0.43	0.112	0.005	4.56±0.22	5.77±0.51	0.022	0.919

LDL-C (mmol/l) Mean±SEM	3.42±0.297	3.53±0.37	0.265	0.042	2.56±0.21	3.29±0.45	0.106	0.768
HDL-C (mmol/l) Mean±SEM	1.89±0.136	1.83±0.06	0.864	0.208	1.62±0.06	1.65±0.08	0.955	0.113
TG (mmol/l) Mean±SEM	1.41±0.206	1.24±0.16	0.299	0.029	0.82±0.08	1.94±0.31	0.015	0.034
Креатинин (μmol/l) Mean±SEM	100.24±5.54	102.54±5.40	0.614	0.578	87.36±6.61	106.63±8.05	0.072	0.511
GFR (ml/min/1.73m²) Mean±SEM	64±5.54	69.97±4.05	0.620	0.134	77.10±6.80	65.50±5.70	0.361	0.483

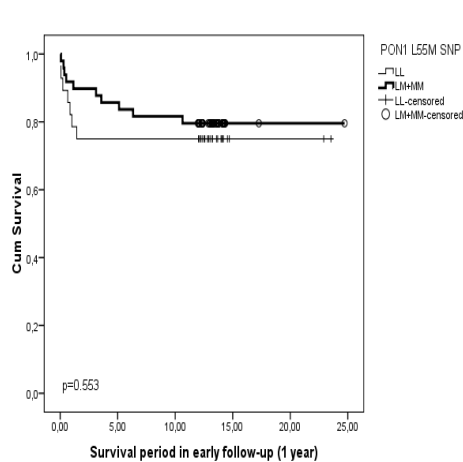
4.6.4. Проучване ролята на еднонуклеотидният полиморфизъм L55M в гена на PON1 като рисков фактор и влиянието му върху преживяемостта на пациентите с ОКС;

Не се получиха асоциации между 1-годишната преживяемост и PON1 L55M генотипове нито в цялата група пациенти (p=0.640), нито в подгрупите с различна диагноза (p=0.902 за STEMI; p=0.108 за UA+NSTEMI).

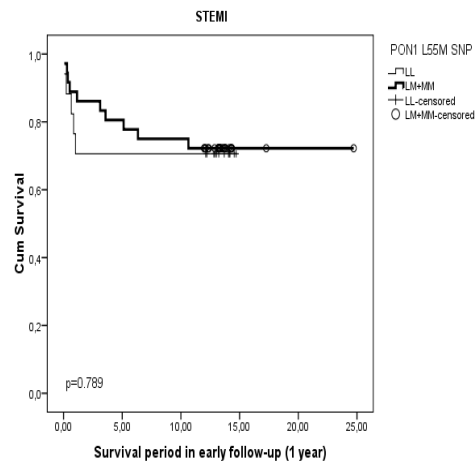
След 5 години проследяване, пациентите, които са живи, са общо 49 (63,6% преживяемост). Не се наблюдаваха асоциации с PON1 SNP ($p=0.561$).

Същата липса на асоциране на PON1 SNP ($p=0.389$) се установява след 9 години проследяване на пациентите, когато процентът на преживяемост е 50.6% (39 от 77).

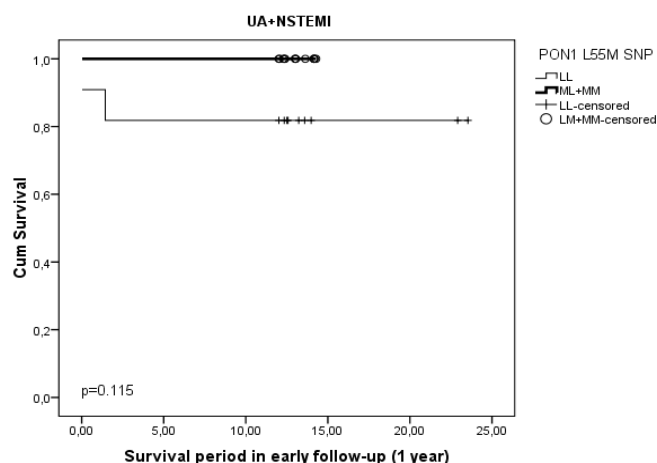
Кривата на преживяемост на Каплан-Майер след едногодишно проследяване на пациентите показва, че макар и незначително, пациентите с LL генотип имат неблагоприятна прогноза (среден период на преживяемост от 17.81 месеца) в сравнение с пациенти с М алелни генотипове (LM+ MM), среден период на преживяемост от 20.31 месеца, $p=0.553$, Log rank тест) (Фигура 21А). Тази разлика е по-изразена при пациенти с NSTEMACS ($p=0.115$) (Фигура 21С).



Фигура 21. А.



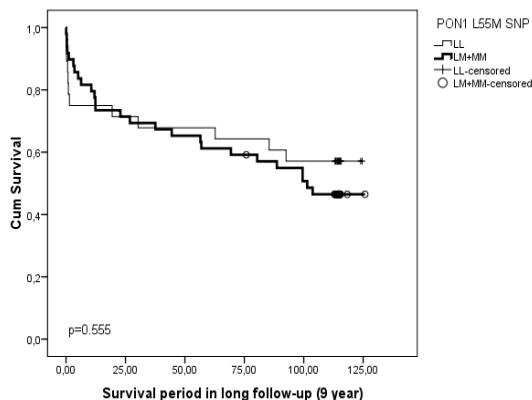
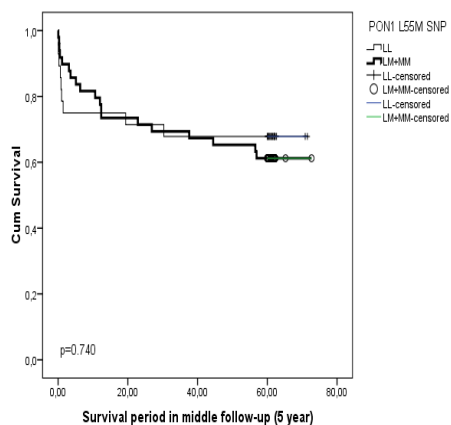
Фигура 21. В.



Фигура 21.С.

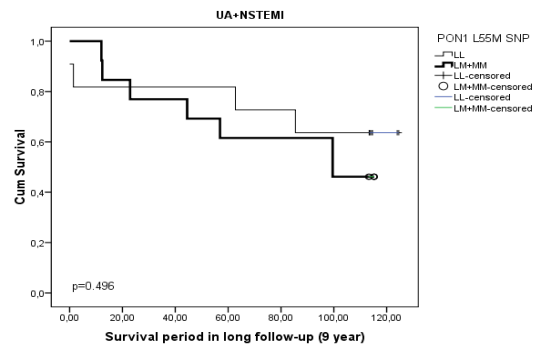
Фигура 21. Криви на преживяемост на Kaplan Mayer на пациенти с различни PON1 L55M генотипове и диагноза след 1 година период на проследяване. 21А- цялата група с ACS; 21В-пациенти със STEMI; 21С – пациенти с NSTEMACS.

В средният период от 5 години (60 месеца) проследяване, видимата разлика между преживяемостта на пациентите с LL и тези с М алелни генотипове (LM_MM) е напълно загубена (Фигура 22А). Дори в дългият период от 9 години (108 месеца) проследяване, макар и незначително, прогнозата на пациентите с LL генотип става по-благоприятна от тази на пациентите с LM или MM генотипове (Фигура 22В), особено за пациентите с NSTEMACS (Фигура 22С).



Фигура 22.А.

Фигура 22.В.



Фигура 22.С.

Фигура 22. Криви на преживяемост на Kaplan Mayer за 5 години (22А) и 9 години (22В) проследяване на пациентите от цялата група с ACS, но с различни PON1 L55M генотипове. 22С- Кривите на преживяемост на Kaplan Mayer за 9-годишно проследяване на пациенти с NSTEACS, но с различни PON1 L55M генотипове.

4.7. Преживяемост на пациентите с ОКС. Разработване на прогностичен модел на 1-ва, 5-та и 9-годишна преживяемост.

4.7.1. Преживяемост на пациентите с ОКС ;

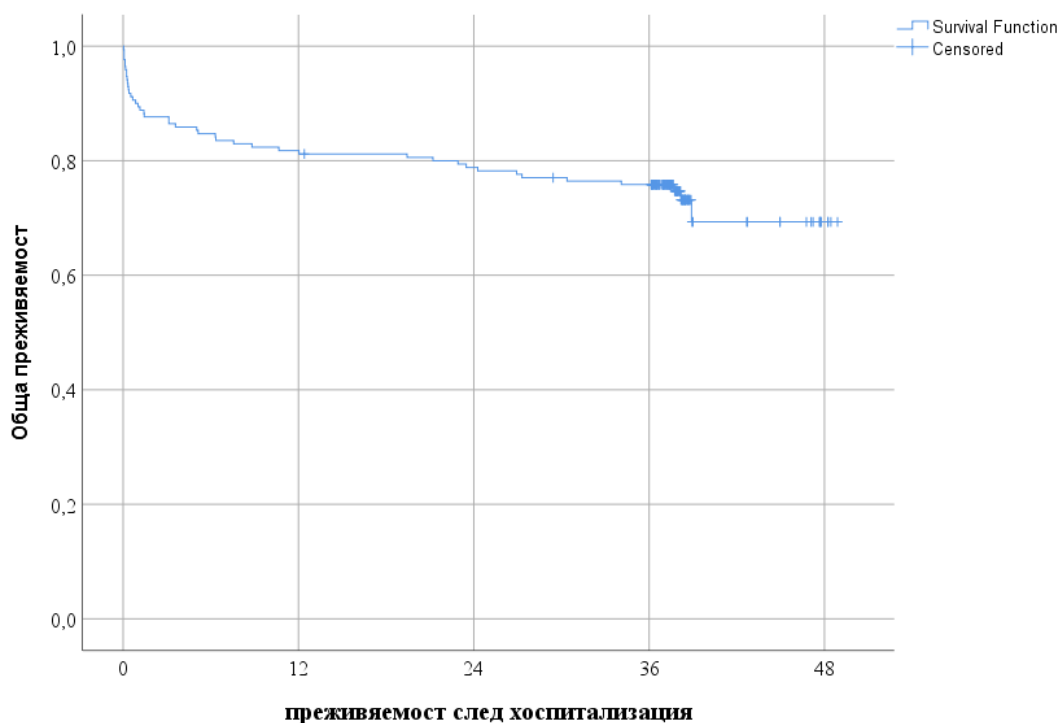
Кумулативната средна преживяемост на пациентите според диагнозата е представена на таблица 10.

Таблица 10: Обща преживяемост на пациентите според диагнозата на 1-та година.

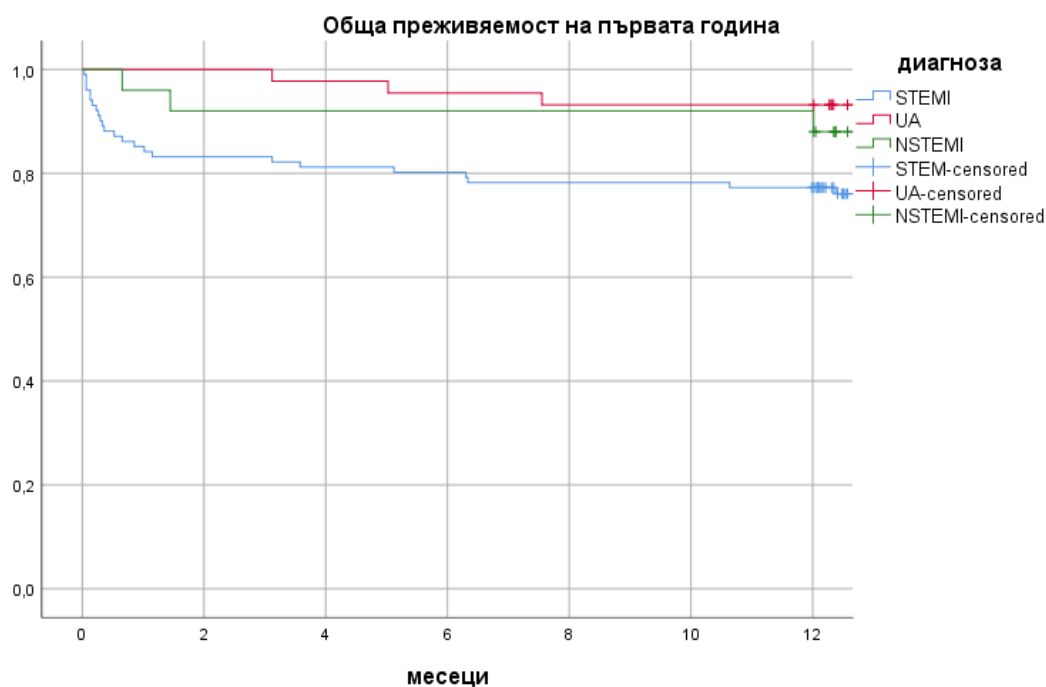
<i>Обща преживяемост до първата година (12 месеца)</i>				
Диагноза	Общ брой	Починали	Живи	
			Брой	%
STEMI	102	24	77	76.2

UA	43	3	41	93.2
NSTEMI	25	4	21	84.0
Общо	170	31	139	81.8

На фигура 23 е представена кривата на общата средна преживяемост при пациентите на 1-та и 3-та година, а на Фигура 24 е представена кривата на преживяемост на пациентите съобразно диагнозата на първата и до третата година. Кривата на общата преживяемост показва спад до 12-ия месец(88% преживели), след което настъпва хоризонтала до 24-ти месец, и отново се влошава с изразен дип към 36-ти месец(3-та година). Кумулативната преживяемост за всички пациенти до 2-та година е 85%, а на 3-та година 82%.



Фигура 23: Крива на Kaplan-Meier за кумулативна преживяемост на пациентите до 3-та година.



Фигура 24: Крива на Kaplan-Meier за кумулативна преживяемост на пациентите при трите диагнози на 1-та година по диагноза(STEMI, NSTEMI, UA).

Анализирайки кривата на преживяемост при лицата със STEMI при проследяването се вижда спадането на преживяемостта до приблизително 6-тия месец, след което настъпва хоризонтала с малки флуктуации до 24-ти месец с последващ изразен спад след 36-ия месец (синя линия). Подобен ход на кривата е налице при NSTEMI с по-малко флуктуации и с приблизително константна преживяемост след 24-ти месец (зелена линия). Най-благоприятна кумулативна преживяемост се наблюдава при кривата на лицата с UA (червена линия). След 3-та година от проследяването е налице значимо раздалечаване в преживяемостта на лицата с STEMI и UA ($p=0.012$).

Общата кумулативна смъртност на пациентите е 28.2% на петата година, а преживелитеса 71.8%(таблица 18).

Таблица 11: Обща преживяемост на пациентите според диагнозата на 5-та година.

Обща преживяемост до петата година (60 месеца)				
Диагноза	Общ брой	Брой непреживели	Преживели	
			Брой	%
STEMI	102	33	68	67.3%
UA	43	7	37	84.1%
NSTEMI	25	8	17	68.0%
Общо	170	48	122	71.8%

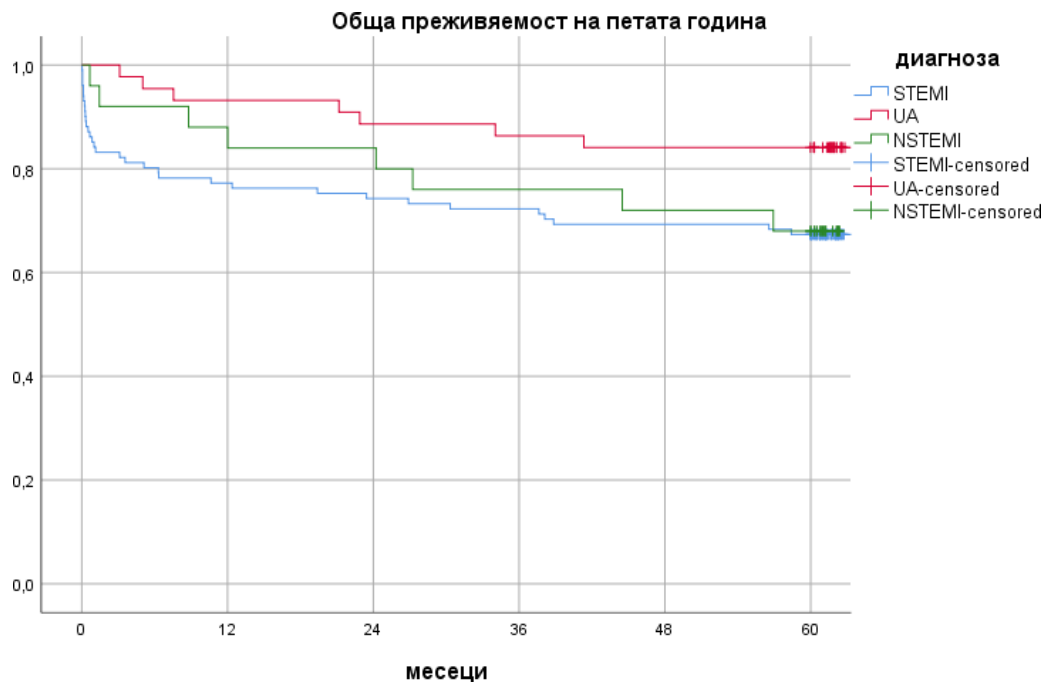
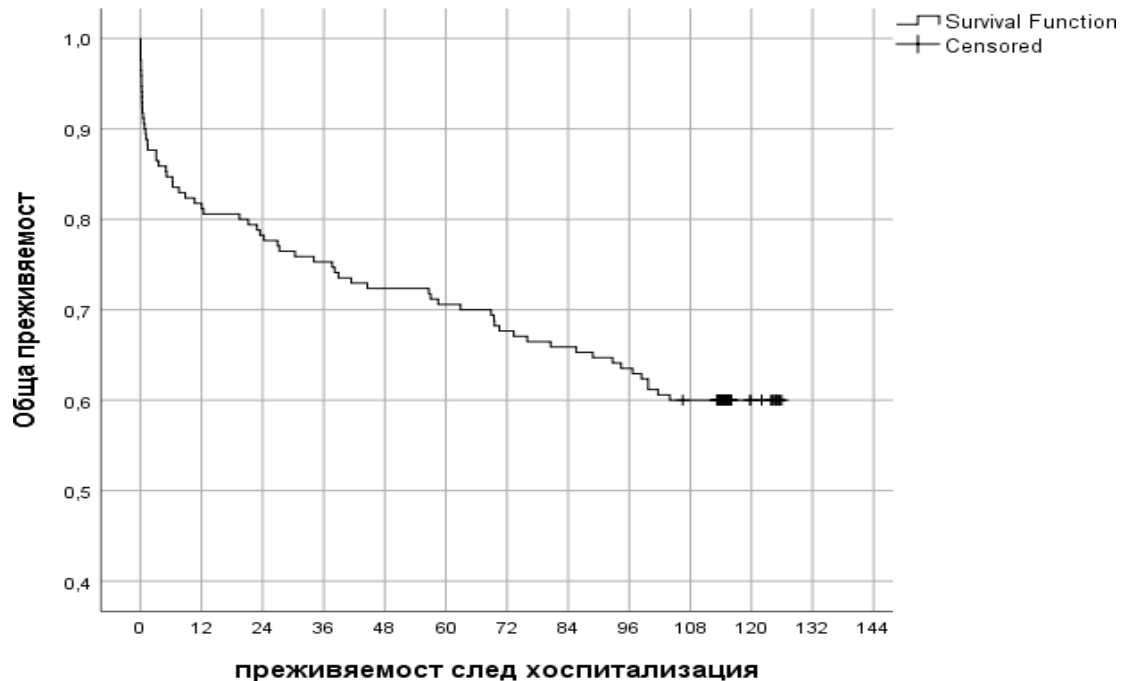
На 9-та година от проследяването общата преживяемост в проследяваната група е 60%, а общата смъртност достига 40% (таблица 12).

Таблица 12: Обща преживяемост на пациентите според диагнозата на 9-та година.

Обща преживяемост до деветата година (108 месеца)				
Диагноза	Общ брой	Брой непреживели	Преживели	
			Брой	%
STEMI	102	47	55	53.9%
UA	43	11	32	74.4%
NSTEMI	25	10	15	60.0%
Общо	170	68	102	60.0%

Кривите на обща преживяемост при трите диагнози на 5-та година демонстрират следното: слабо колебание с понижаване на преживяемостта след 3-та година и почти константна преживяемост след 40 месец в групата на нестабилната стенокардия (червена линия), постепенно понижаваща се преживяемост в групата на NSTEMI (зелената линия) и константна преживяемост с малки флукуации към 40-ия месец в групата на STEMI

(синията линия). Около петата година кривите на обща преживяемост на NSTEMI и STEMI се пресичат и кумулативната преживяемост съвпада (фигура 25Б).



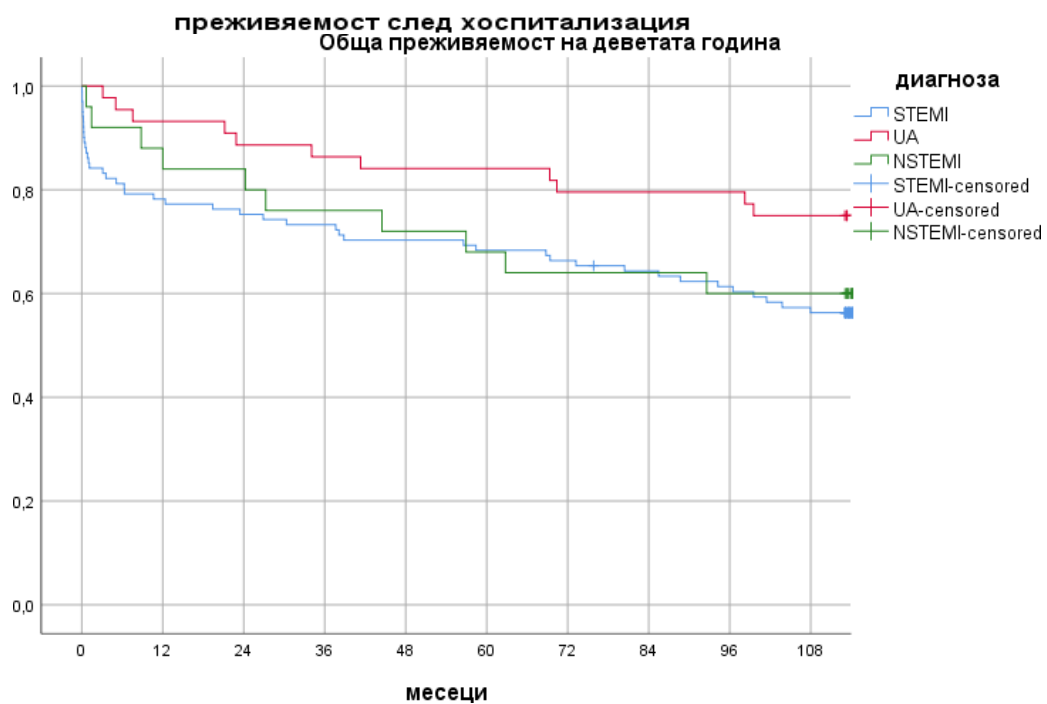
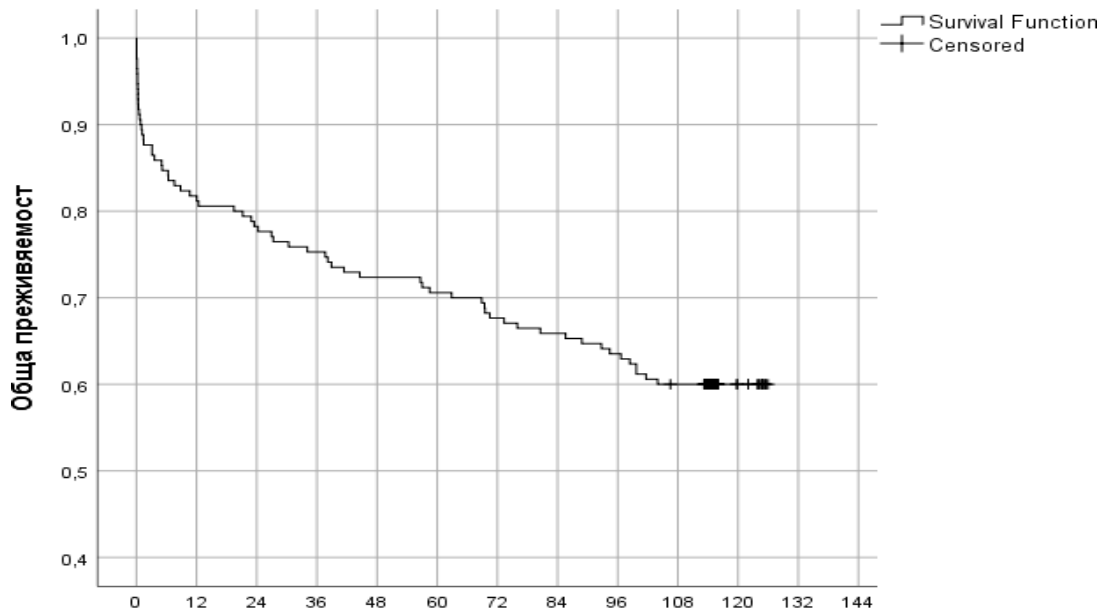
Фигура 25: Крива на Kaplan-Meier за кумулативна средна преживяемост на всички пациенти (А) и при трите диагнози до 5-та година (STEMI, NSTEMI, UA) (В).

На фигура 26 А и Б по-долу е представена общата преживяемост на пациентите на 9-та година и по диагноза при проследяването. Кривата на 9-годишната обща преживяемост на цялата група (Фигура 25А) има стръмен низходящ ход след хоспитализацията т.е. кумулативната смъртност расте с поява на константен ход около 12-ти и отново около 48-ми месец, след което продължава увеличаване на общата смъртност с по-малки колебания, достигайки 60% на 108 месец, след което показва постоянен ход(фигура 26А).

Кривите на Kaplan-Meier на 9-та година при NSTEMI и STEMI се пресичат с влошаване на преживяемостта във втората група, докато отново при UA кривата показва малки колебания(фигура 26Б).

Регресионният Cox-анализ показва сигнификантно по-висока преживяемост на пациентите с диагноза UA в сравнение на тези с диагноза STEMI на 9-та година($p=0.028$) и липса на такава между STEMI и NSTEMI.

A



Б

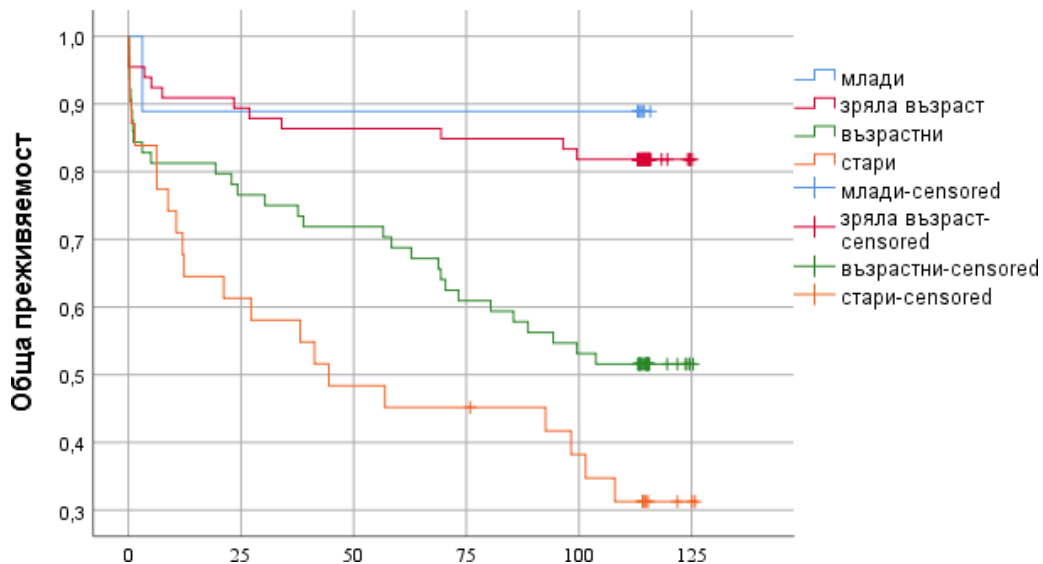
Фигура 26: Крива на Kaplan-Meier за кумулативна средна преживяемост на всички пациенти(A) и при трите диагнози до 9-та година (STEMI, NSTEMI, UA)(B) .

Разделяйки пациентите по възраст според класификацията на СЗО получихме данните нанесени в таблица 13.

Таблица 13. Разпределение на пациентите по възраст според СЗО.

Възраст (години)	Брой	Непреживели	Преживели		Средна преживяемост (95% ДИ) месеци
			Брой	Процент	
Млади <45	9	1	8	88,9	103.3(80.2; 126.4)
зряла възраст (45-59)	66	12	54	81,8	107.9(98.4; 117.5)
Възрастни (60-74)	64	31	33	51,6	83.3(71.1; 95.6)
Стари (75-89)	31	21	10	32,3	62.5(44.0; 81.0)
обща	170	65	105	61,8	90.9(83.5; 98.4)

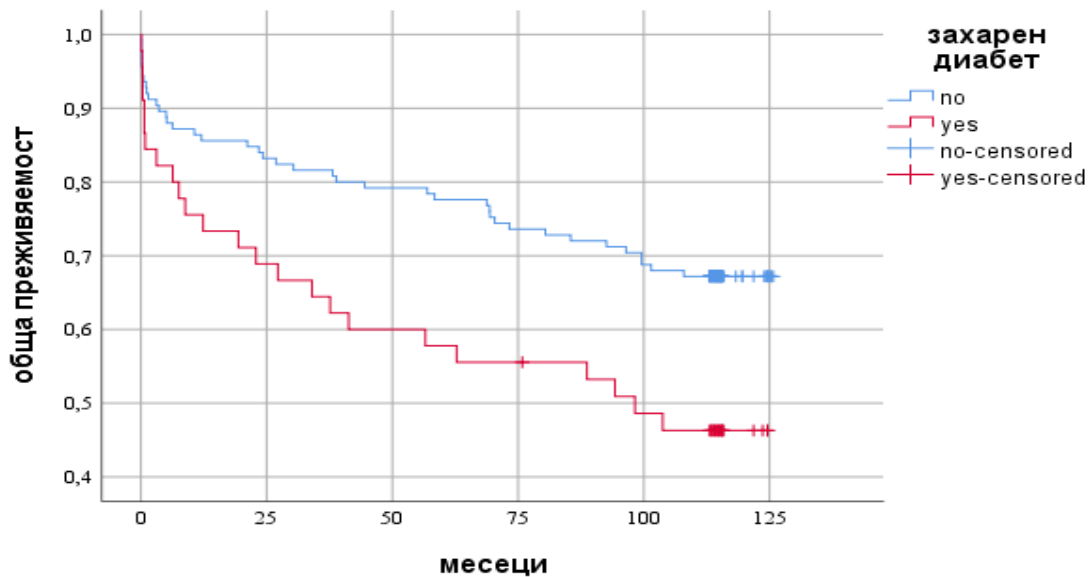
От приложените данни в таблица 13 се вижда, че най-голяма обща преживяемост имат лицата в зряла възраст, като е налице значителен спад на месеците във възрастовия диапазон между 60-74г. Лицата над 75г. имат най-кратка продължителност. Заслужава да се отбележи, че младите хора, макар и несигнификантно имат по-малка преживяемост от лицата в възрастовата група 45-59г. Логично старите хора са с най-кратка продължителност средно 62. 5 месеца.



Фигура 27: Крива на Kaplan Maier за преживяемост на пациентите сред възрастта по СЗО.

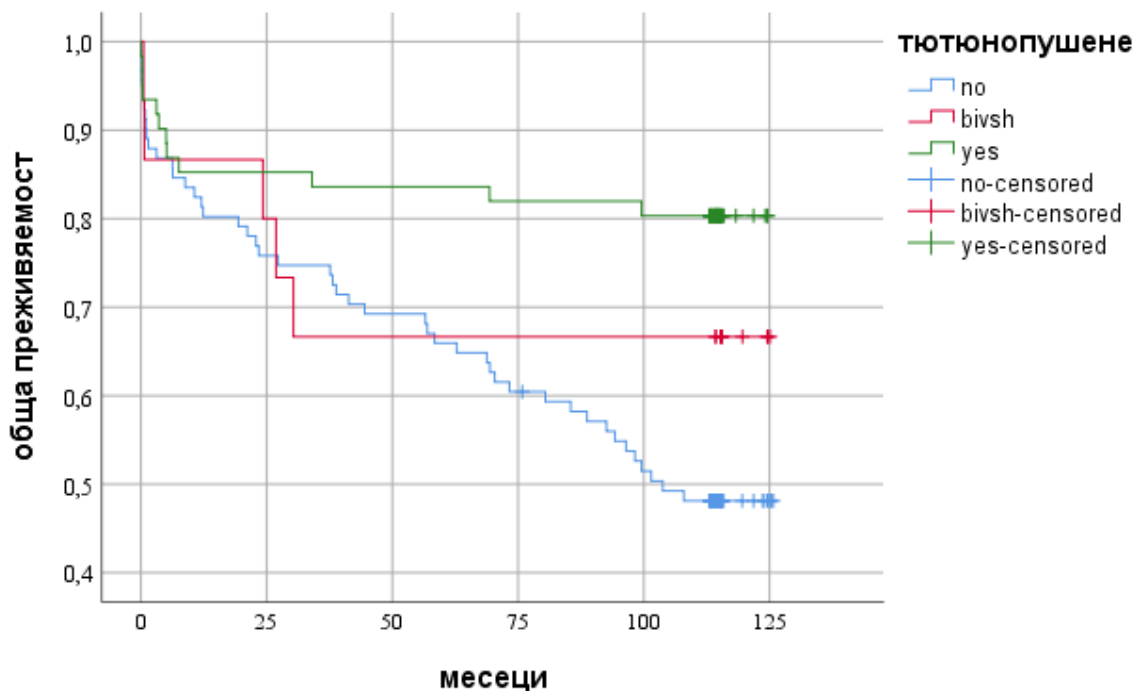
От горепредставената крива е видно, че пациентите в млада възраст имат сигнификантно по-дълга преживяемост от тези в старческа възраст ($p=0.009$). Лицата в зряла възраст надживяват тези в диапазона 60-74г. тези в старческа възраст ($p=0.009$; $p<0.001$) (фигура 27).

Анализирайки преживяемостта на пациентите с/без захарен диабет открихме значимо по-дълга преживяемост при лицата без наличие на захарен диабет ($p=0.009$). Тази зависимост се наблюдаваще през цялото 9-годишно наблюдение при изследваната група лица след ОКС (фигура 28).



Фигура 28: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост на пациентите с ОКС в зависимост от наличието на захарен диабет (ЗД) ($p=0.009$).

Подобна зависимост открихме при наличието на рисковият фактор тютюнопушене сред изследваните индивиди, представено на фигура 29.



Фигура 29: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост на пациентите с

ОКС в зависимост от наличието на рисковият фактор-тютюнопушене ($p < 0.001$).

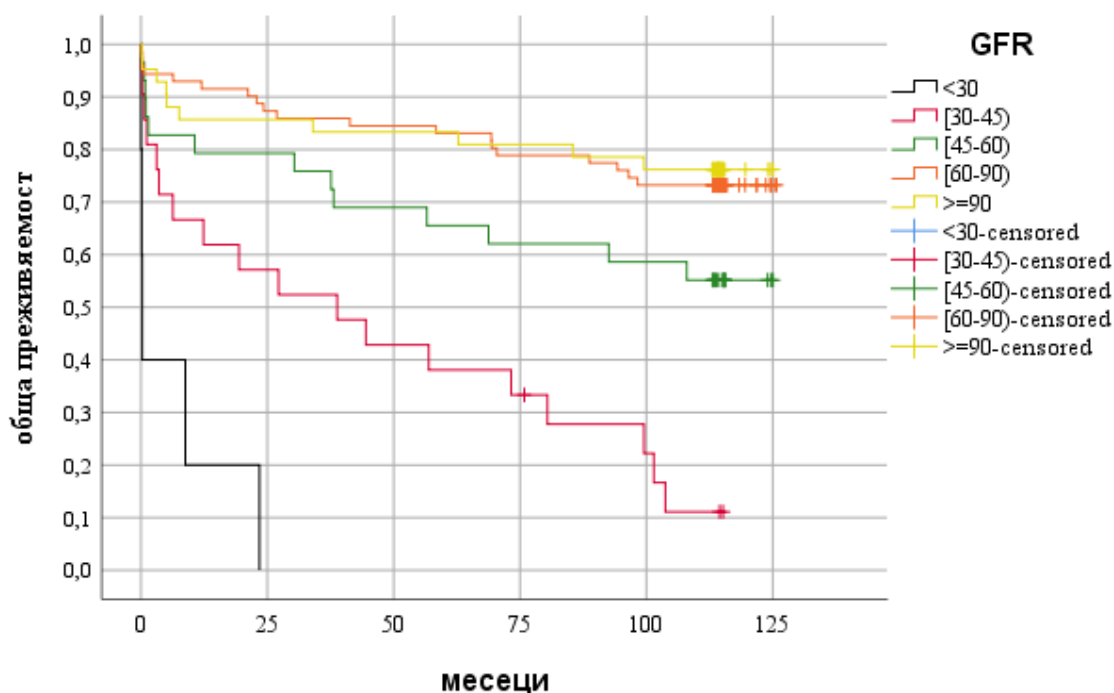
При лицата пушачи наблюдавахме значимо по-кратка продължителност на живота след ОКС ($p < 0.001$) (фигура 29). Бившите пушачи също имаха по-дълга преживяемост от настоящите пушачи, която обаче не достигаше тази на непушачите дори на деветата година от проследяването.

Анализирайки гломерулната филтрация (GFR) в рисковата констелация за преживяемост след ОКС, направихме разпределение на GFR по класификацията на международната асоциация по нефрология представено в таблица 14.

Таблица 14: Средна преживяемост на пациентите според стойността на гломерулната филтрация (GFR) на пациентите.

ГФР ml/min/1.73m ²	Брой	Почина- ли	Преживели		Средна преживяемост (95% ДИ) месеци
			Брой	Про- цент (%)	
<30	5	5	0	0.0	6.5(0.0; 15.4)
30-44	21	18	3	14.3	47.9(29.2; 66.6)
45-59	29	13	16	55.2	84.4(65.8; 103.0)
60-89	71	19	52	73.2	103.4(93.8; 113.0)
≥ 90	42	10	32	76.2	102.5(89.2; 115.9)
Общо	168	65	103	61.3	90.5(83.0; 98.1)

Видимо е, че най-малка преживяемост имат лицата с напреднало бъбречно заболяване (IV и V стадий) с $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}$. Очевидно е, че най-дълга преживяемост след ОКС в нашата група имаха тези с I –ви и II-ри стадий на бъбречно заболяване (БЗ). Преживяемостта през деветте години наблюдение е показано на фигура 30.

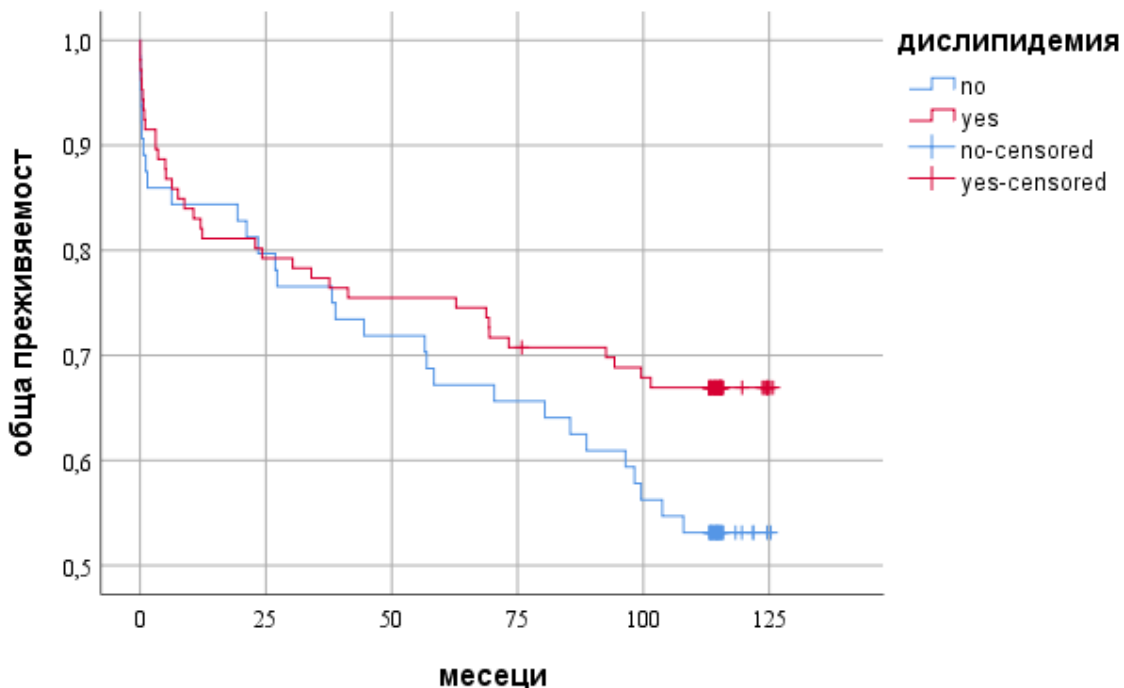


Фигура 30: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост на пациентите до 9-та година според гломерулната филтрация (GFR).

Лицата с бъбречно заболяване IV и V стадий имат значително по-кратка преживяемост спрямо всички останали групи ($p < 0.001$). Пациентите с III стадий бъбречно заболяване, имащи ГФР в диапазона 30-45 мл/мин имат сигнификантно по-кратка преживяемост от тези с ГФР в диапазона 45-59 мл/мин/м² ($p = 0.003$) и особено от лицата с ГФР в диапазона 60-89 мл/мин/м² ($p < 0.001$) и $> 90 \text{ ml/min/m}^2$ ($p < 0.001$). Лицата с II-ри стадий на бъбречно заболяване с ГФР между 45-59 мл/мин/м² имат тенденция за по-кратка продължителност на живота спрямо групите с ГФР между 60-

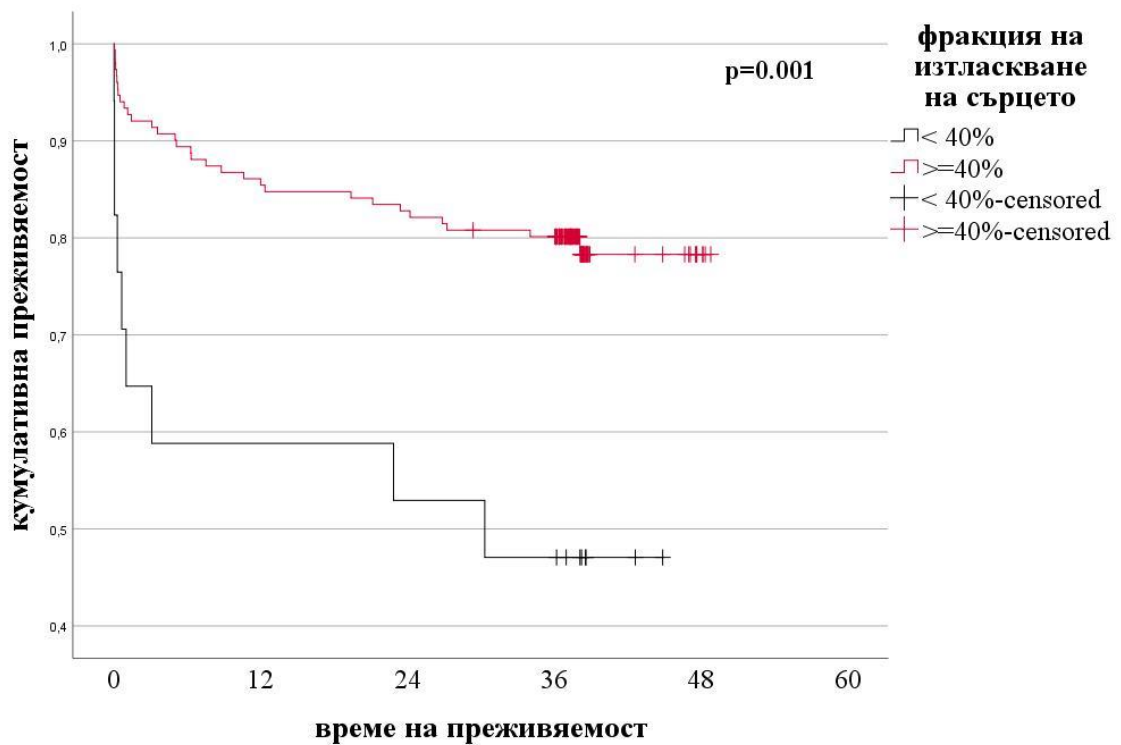
89мл/мин/м²($p=0.063$) и ≥ 90 мл/мин/м²($p=0.067$). Не се откри разлика в преживяемостта между лицата в I-ви и II-ри стадий на бъбречно заболяване.

Дислипидемията, като рисков фактор не показва значимо влияние върху преживяемостта на лицата на 1-та и 5-та година от проследяването ($p=0.107$)($p=0.169$), като на 9-та година се наблюдаваше тенденция за неблагоприятна прогноза($p=0.073$) (Фигура 31).



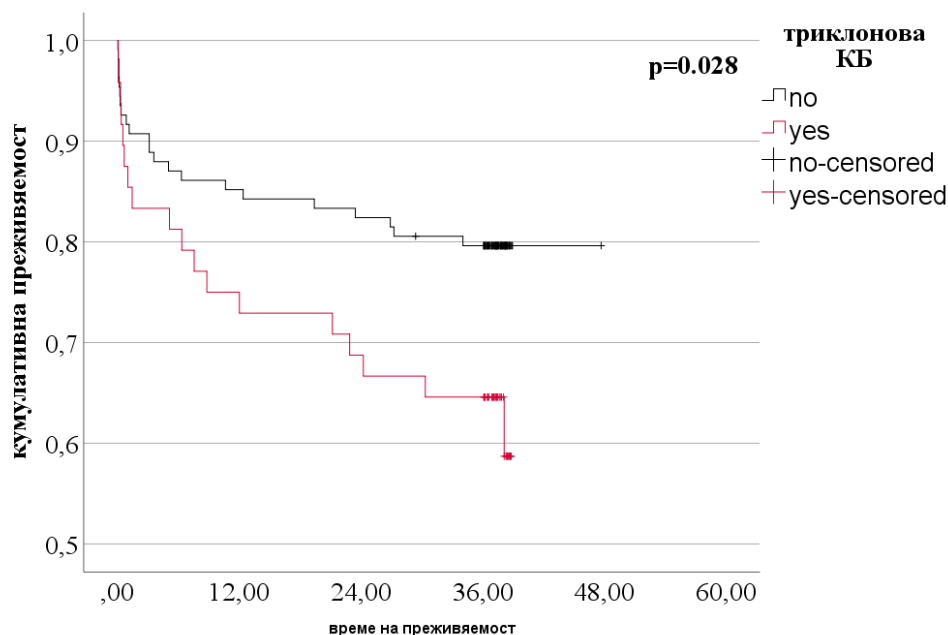
Фигура 31: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост на пациентите с ОКС в зависимост от наличието на рисковият фактор-дислипидемия.

Пациентите с фракция на изтласкване на ЛК под 40%($EF < 40\%$) имат значително влошена крива на преживяемост още при хоспитализацията, която продължава да се влошава до приблизително 2-та година и към 3-та година настъпва плато($p=0.006$, $p=0.006$, $p=0.015$) в сравнение с останалите пациенти с $EF > 40\%$, независимо от диагнозата(Фигура 32).



Фигура 32: Крива на Kaplan-Meier на обща преживяемост на пациентите с фракцията на изтласкване (EF) (<40% vs. >40%) за период от 48 месеца.

На 5-та година от проследяването болните, които са имали при хоспитализацията, фракция на изтласкване на ЛК под 40% (EF <40%) общата преживяемост се запазва неблагоприятна. На същият етап от проследяването лицата с известна триклонова коронарна болест имат тенденция за по-лоша преживяемост ($p = 0.001$, $p=0.028$) в сравнение с тези, които нямат (фигура 33).



Фигура 33: Крива на Kaplan-Meier на обща преживяемост на пациентите с триклонова коронарна болест(КБ) до 48-ми месеца .

На 9-та година от проследяването общата смъртност е 39.2% (67), а преживелите са 61.2%(104). Средната преживяемост след хоспитализация към 01.08.2019 е 88.7 месеца. Преживяемостта по диагноза на 9-та година(108 месеца е показана на таблица 12).

» Определяне на факторите за смърт при пациентите с ОКС на 1-та година.

При провеждане на унивариантен анализ установихме, че сигнификантни неблагоприятни прогностични фактори за преживяемост до 1-та година са диагноза, възраст, гломерулната филтрация(GFR), GRACE – скор >140т., наличие на ОЛСН>II Killip при хоспитализацията, преживян остър МИ и фракция на изтласкване на ЛК(EF<40%)(Таблица 15).

Таблица 15. Еднофакторна логистична регресия на 1-ва година. Зависима променлива – смъртност. Независими променливи – потенциални фактори за смъртност.

Фактор	(p-value)	OR (95% CI)
Диагноза	0.029	
STEMI		1
NAP	0.024	4.260 (1.210; 14.997)
NSTEMI	0.099	3.584 (0.787; 16.320)
Възраст	0.011	0.954 (0.920;0.989)
Гломерулна филтрация (мл/мин)	0.012	
<60		1
60-90	0.003	5.289(1.764; 15.859)
>90	0.245	1.833(0.659; 5.099)
Gracescore	<0.001	
<=140		1
>140		0.147 (0.060; 0.357)
Killip>II	<0.001	
Не		1
Да		0.162 (0.058; 0.491)
Преживян остър МИ (ПОМИ)	0.039	
Не		1
Да		0.379 (0.151; 0.953)
Фракция на изтласкване(EF,%)	0.016	
< 40		1
40-49	0.041	3.500(1.052; 11.645)
>50	0.004	5.444 (1.710; 17.336)

» Определяне на факторите за смърт при пациентите с ОКС на 5-та година.

Резултатите от унивариабилният анализ за преживяемост на 5-та година след хоспитализацията потвърждават същите прогностични фактори и в допълнение появата на още два- тютюнопушене и захарен диабет. Наличието на последните два рискови фактора се свързват с по-нелагоприятен изход (Таблица 16).

Таблица 16. Еднофакторна логистична регресия на 5-та година. Зависима променлива – смъртност. Независими променливи – потенциални фактори за смъртност.

Фактор	(p-value)	OR (95% CI)
Диагноза	0.119	
STEMI		1
NAP	0.042	0.390 (0.157;0.967)
NSTEMI	0.949	0.970 (0.380; 2.476)
Възраст	<0.001	0.940 (0.911; 0.970)
Дислипедимия	0.169	
Не		1
Да		0.620 (0.314; 1.224)
ГломерулнаФилтрация	<0.001	
(мл/мин)		
<60.0		1
60-90	<0.001	0.213 (0.093; 0.489)
>90.0	0.003	0.230 (0.086; 0.616)
Тютюнопушене	0.043	
Пушач		1
Бивш	0.890	0.922 (0.290; 2.931)
Непушач	0.013	0.362 (0.162; 0.807)
Gracescore	<0.001	
<=140		1
>140		7.208(3.098; 16.770)
Killip>II	0.004	
Не		1
Да		4.316(1.612; 11.557)
Захарендиабет	0.017	
Не		1
Да		2.419 (1.174; 4.984)
Преживяностър МИ	<0.001	
(ПОМИ)		
Не		1
Да		4.597 (2.023; 10.446)
Фракция на изтласкване	0.003	
(EF,%)		
< 40		1
40-49	0.037	0.292 (0.092; 0.930)
>50	0.001	0.148(0.048; 0.458)

» Определяне на независимите фактори за смърт при пациентите с ОКС на 9-та година.

Еднофакторният логистичн анализ на 9-та година показваше, че непушачите имаха над 4 пъти по-голяма вероятност да преживеят този период т.е. наличието на тютюнопушене е значим рисков фактор за смърт на 9-та година от проследяването. Захарният диабет ($p=0.008$), данните за преживян ОМИ ($p=0.001$) и МСБ ($p=0.05$) за лоши прогностични фактори

за дългосрочна преживяемост. Подобно е влиянието върху преживяемостта с напредване на възрастта и наличието на висок GRACE- скор(>140т.), а нормалната бъбречна функция (GFR>90мл/мин, p<0.001) и леко понижена (GFR<60-90мл/мин, p<0.001) обуславят над 5 пъти по-голяма вероятност за дългосрочна преживяемост. Липсата на белези на сърдечна недостатъчност (ОЛСН) при хоспитализацията имат благоприятен (протективен) ефект върху прогнозата на болните в 9-годишната преживяемост (таблица 17).

Таблица 17. Унивариантен анализ за оценка ефекта на различни демографски, клинични и биохимични променливи върху преживяемостта на пациентите на 9-та година.

Фактор	(p-value)	OR (95% CI)
Диагноза	0.112	
STEMI		
NAP	0.037	0.432 (0.196; 0.949)
NSTEMI	0.747	0.864 (0.354; 2.106)
Възраст	<0.001	0.920(0.891; 0.951)
Дислипедимия	0.073	
Не		1
Да		0.559 (0.296; 1.056)
Гломеруалнафилтрация(мл/мин)	<0.001	
<60.0		1
60-90	<0.001	5.053 (2.319; 11.011)
>90.0	<0.001	5.333 (2.126; 13.377)
Тютюнопушене	<0.001	
Пушач		1
Бивш	0.171	2.233 (0.707; 7.049)
Непушач	0.008	4.558 (2.145; 9.684)
Grace score	<0.001	
<=140		1
>140		0.126(0.051; 0.316)
Killip>II	0.008	
Не		1
Да		0.247 (0.089; 0.689)
Захарендиабет	0.008	
Не		1
Да		0.390 (0.195; 0.784)
Преживян остър МИ (ПОМИ)	0.001	
Не		1
Да		0.260(0.114; 0.590)
Фракция на изтласкване (EF,%)	0.002	
< 40		1
40-49	0.171	2.281 (0.700; 7.439)

> 50	0.003	5.622(1.786; 17.702)
Мозъчно-съдова болест (МСБ)	0.053	
Не		1
Да		0.324 (0.103; 1.015)
Анемия	0.027	
Не		1
Да		0.328(0.122; 0.883)

4. 7.2. Разработване на прогностичен модел на 1-ва, 5-та и 9-годишна преживяемост.

Чрез еднофакторна логистична регресия и постъпкова процедура установихме най-силните независими фактори за смъртност и създадохме модели за определяне на вероятността/шанса за неблагоприятно събитие(смърт) при всеки пациент.

Моделите за предвиждане на вероятността/шанса за неблагоприятно събитие(смърт) на 1-та, 5-та и 9-та година, които получихме са:

$$P_{\text{модел}_1} = \frac{e^{4.061 + 1.475 * GFR}}{1 + e^{4.061 + 1.475 * GFR}}$$

$$P_{\text{модел}_5} = \frac{e^{5.621 - 0.079 * \text{Възраст} + 1.831 * GFR^* - 1.197 * 3Д - 1.905 * \text{ПОМИ}}}{1 + e^{5.621 - 0.079 * \text{Възраст} + 1.831 * GFR^* - 1.197 * 3Д - 1.905 * \text{ПОМИ}}}$$

$$P_{\text{модел}_9} = \frac{e^{5.356 - 0.090 * \text{Възраст} - 1.490 * GFR^* - 1.694 * \text{ПОМИ}}}{1 + e^{5.356 - 0.090 * \text{Възраст} - 1.490 * GFR^* - 1.694 * \text{ПОМИ}}}$$

, където **p** е вероятността пациента да е преживял съответно над 12-ти, 60-ти и 120-ти месец от включването в проучването.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Основната цел на настоящото проучване беше да се проучат някои клинични, инструментални, биохимични и някои генетични маркери, изграждащи рисковия профил на пациентите с ОКС и да се анализира приноса им за близката и далечна прогноза на тази група болни.

Задача 1. С диагноза ОКС са хоспитализирани по спешност 1.5 пъти повече лица от мъжки пол в сравнение с женският пол, което се потвърждава и от други изследвания (Gotto et al., 2007). В нашето проучване средната възраст на пациентите е 61.5 ± 11.9 г., която е близка до данните от публикувани проучвания (Zhong Z. et al., 2017). В подгруповият анализ по диагноза най-млади са пациентите в групата на UA (60.2 ± 10.7 (39.0; 86.0)), следвани от STEMI (60.9 ± 12.1 (32.0; 85.0)), и най-възрастни са болните с NSTEMI (66.2 ± 12.3 (42.0; 86.0)), като пациентите със STEMI са значимо по-млади от тези с NSTEMI (Santos I., 2015). Потвърждава се твърдението за жените, които приблизително 4 години по-късно дебютират с остро коронарно събитие в сравнение с мъжете.

Задача 2. Разпределението на модифицируемите рискови фактори в нашата група се доближава до профила на пациентите в други публикувани проучвания (González-Pacheco et al., 2014). АХ е един от основните пускови механизми, водещи до ускорена атерогенеза с развитие на нестабилни и уязвими плаки, отговорни за развитието на остър коронарен синдром. В общата популация разпространението на АХ нараства линейно с възрастта и при двата пола. Авторите на SYMPHONY

съобщават за наличие на АХ в над 50% от участниците, а испански регистър съобщава за 46% разпространение на хипертония при STEMI пациенти. За разлика от горепосоченото в нашето изследване най-честият рисков фактор е анамнезата за АХ, която е налице при 81.4% и без значима разлика при половете и по диагноза. В групата пациенти със STEMI хипертонията е разпространена сред 82.52%, NSTEMI – 84%, НАП – 88.64%. При включените в проучването ни болни, АХ е налице при 81.4%, като за известна такава съобщават 80.2%, като за добър контрол съобщават 56.7%, а за лош контрол 43.4%. В нашите данни няма разлика в честотата на разпространение на АХ при ОКС с/без ST-елевация, което най-вероятно се дължи на малкия брой пациенти с нестабилна стенокардия и ОМИ без ST-елевация, което е недостатък. При субгруповият анализ установихме, че пациентите с известна АХ са 80.2%, а новооткрита са 19.8%, което потвърждава отново значително по-високата ѝ честота от публикуваните данни. Честотата на захарен диабет сред нашата група е 25.4%, без разлика по пол, която отново е по-висока от съобщената (Anand S., 2008, Zhong Z., 2017). Данните от румънски регистри се доближават в известен смисъл до установения рисков профил на нашите болни: 67% са с артериална хипертония, 24% са със захарен диабет, 41% са с липидни нарушения, 39% са пушачи, а с преживян миокарден инфаркт 8% (Cretu D., 2015).

Сигнификантно по-висока честота на АХ, захарен диабет е налице при жените, а по-висок процент на пушачите сред мъжете. В проучването на Gonzalez-Pacheco и сътр. най-широко разпространените РФ са тютюнопушене (68%), дислипидемия (47.5%) и захарен диабет (37.7%). Разпределени по пол, най-честите РФ при жените са АХ, ЗД и дислипидемия, а при мъжете – тютюнопушенето е водещ РФ. По данни на същият авторски колектив броят на жените с 2РФ и 3РФ са били сигнификантно повече. В швейцарсият регистър AMIS жените са били по-възрастни от мъжете, по-често са имали АХ, дислипидемия и захарен

диабет и по-рядко са били с наднормено тегло или пушачи (Radovanovic D., 2007). Анализите от настоящото изследване показват, че сред хоспитализираните пациенти възрастта на жените е сигнификантно по-висока от мъжете, но АХ, дислипидемията и тютюнопушенето са по-чести сред мъжкия пол. Разпространението на дислипидемия, захарен диабет и фамилна обремененост са близки до публикуваните в литературата данни (Liu K., 2021). Съвпадат и сигнификантно по-високият дял на тютюнопушене сред мъжете (Radovanovic D., 2007, Dali B., 2014). Изхождайки от нашите и литературни данни високият процент на АХ и дислипидемия в нашата група, може би е асоциирана и с по-високата честота на ЗД, тъй като за изявата на ЗД, значимо влияние имат АХ, наднорменото тегло, повишени нива на триглицеридите и понижени стойности на HDL-C, въпреки малкият брой пациенти в проучването. Това би могло вероятно да бъде обяснено със социално-икономически фактори и начина на живот, което не е изследвано в настоящото изследване (Dali B., 2014). Анализирайки фактора време от началото на клиничната симптоматика до приема в болница, не получихме данни подкрепящи връзката му с прогнозата на болните. Най-вероятно това е свързано с времевият интервал на започване на проучването в далечната 2009г., когато информираността на Българското население е била по-ниска. Най-голям процент пациенти са потърсили медицинска помощ след 24-ия час от началото на гръдната болка (n=96, 55.8%). Сравнително малък брой болни с STEMI (32, 31.1%) са потърсили медицинска помощ до 6-ти час от началото на симптоматиката. Не открихме асоциация между времето от началото на клиничната симптоматика и общата преживяемост в болницата, на 6-ти, 12-ти, 24-ти и 108-ми месец. Навременното или по-ранно търсене на медицинска помощ няма отношение към пола и възрастта включени в нашето проучване (Liu K., 2021). Анализирайки връзката на серумните стойности на липидите с диагнозата установихме единствено

по-високи стойности на ОХ и ЛДЛ-Х при пациентите с ОКС с ST-елевация, което е известно и от други автори (Zhong Z., 2017., Tai S., 2020). Ние установихме, че мъжете в нашата група имат по-ниски стойности на ОХ, ЛДЛ-Х, ХДЛ-Х и ТГ в сравнение с жените, без да се достигне достоверна разлика. Корелационният анализ между показателите на липидния профил и възрастта показва интересни и неочаквани резултати: слаба положителна взаимовръзка с ХДЛ-Х и слаба отрицателна корелация с ТГ. Тези взаимовръзки се губят в групата на жените с напредване на възрастта, което вероятно може да се обясни със специфични за пола особености, докато при мъжете се запазва значима (Tai S., 2020). За ХДЛ-Х и ТГ получихме статистически значима разлика в нивата при различните възрастови групи, като значимо най-ниски стойности на ХДЛ-Х имат младите мъже под 49 години, а възрастните мъже над 70 години имат значимо най-високи стойности на ТГ, спрямо другите възрастови групи. Това не се потвърди във възрастовите групи при жените. Това разпределението на ХДЛ-Х се различава в зависимост от етническата принадлежност и пола и в други проучвания (Davis CE., 1996, Numasawa Y., 2015). По-високото ниво на HDL-C при жените отчасти обяснява по-ниската честота на ОКС и по-късната възраст на настъпване, което заражда хипотезата в миналото, че наличието на сравними стойности при мъжете би могло да намали и забави прогресията на ИБС сред мъжкия пол (Davis CE., 1996). Пациентите с наднормено тегло и затлъстяване по-често страдат от ССЗ в частност ОКС (Colombo M., 2015). В литературата има данни за корелация между стойностите на ОХ и LDL-C с ИТМ, която ние не получихме. Нашите данни показаха очакваната позитивна връзка между ТГ и ИТМ и отрицателна такава между ХДЛ и ИТМ, което потвърждава вече известни факти, че индивидите с наднормено тегло и затлъстяване имат понижени нива на ХДЛ (Feder D., 2002). По отношение на ЗД получихме противоречиви резултати, като при диабетичите има тенденция

за по-ниски стойности на ОХ, значимо по-ниски стойности на нископлътностния холестерол и значимо по-високи стойности на триглицеридите в сравнение с недиабетици, което е известно и се потвърди. Това вероятно се дължи на приема на липидопонижаващи медикаменти сред лицата със ЗД, което нашето проучване не може да обясни с наличните данни, което отбелязваме като недостатък.

Високоплътният холестерол беше по-висок при недиабетиците, без наличие на статистическа значимост (Colombo M., 2015). В настоящото проучване в групата със ЗД, лицата с наднормено тегло и затлъстяване бяха повече в сравнение с недиабетиците, което е известно и от редица други автори (Gu K., 1999, Colombo M., 2015). В литературата е известен фактът и има много публикувани данни за връзката на АХ със стойностите на ОХ, LDL-C, HDL-C, които не се потвърдиха в нашите резултати (Laurenzi M., 1990). Известно е, че фамилната анамнеза за ранна ИБС е независим рисков фактор за ССЗ и откриването на лицата с риск и навременната първична профилактика би могла да предотврати бъдещи събития (Roncaglioni MC., 1992). Ние не открихме връзка между фамилна обремененост за ранна ИБС и изследваните биохимични показатели на липидния профил в нашата група. При разглеждане на тези взаимовръзки при двата пола, бе установено единствено, че ТГ са значимо по-високи при жените с фамилна обремененост в сравнение с тези без анамнеза за такава. Анализирайки взаимовръзка между серумен креатинин и GFR с демографските и рисковите фактори, потвърдихме данните от други автори за значението на ХБН като рисков фактор за ИБС. Пациентите с най-ниска гломерулна филтрация са в групата на СТЕМИ, следвани от НСТЕМИ и НАП. При разделяне на пациентите на подгрупи съобразно граничната стойност за GFR (<60 ml/min), бе установена статистически значима разлика между пациентите с различна диагноза. Пациентите с диагноза STEMI с GFR<60ml/min са сигнификантно повече от тези в

групата с НАП ($p=0.006$), а тези с NSTEMI имат рядкостности на $GFR < 60 \text{ ml/min}$ от НАП. Тези данни са в съответствие с изнесените в литературата (Hanna EB., 2011, Levin A., 2014, Tores I., 2017). По отношение на пола, GFR при мъжете потвърдихме, че е сигнификантно по-висока в сравнение с жените в съответствие с други автори (Marenzi G., 2012, Sarnak MJ., 2003). Логично с възрастта показателя GFR намалява независимо от пола. Потвърдиха се данните, че при диабетниците GFR е значимо по-ниска, което е потвърдено и бе очковано (Hanna EB., 2011, Green SM., 2011). Интересен бе резултатът, показващ значимо по-високи стойности на GFR при настоящи пушачи в сравнение с бившите и непушачите. Аналогични бяха резултатите и в различните възрастови групи (с изключение на най-възрастната група), както и при групиране по пол. Получените от нас значимо по-ниски стойности на GFR и тенденция за по-високи стойности на серумния креатинин при хипертониците независимо от пола също бе потвърдено в нашите резултати.

Задача 3. Ранната стратификация на риска при ОКС чрез утвърдените в клиничната практика допринасят за по-бързото и ефективно лечение на пациентите. Оценката на ЛК-функция ехокардиографски е препоръчителна и неизменна част от кардиологичната практика. Освен това има ограничен брой данни за факторите, влияещи върху EF сред популацията с ОКС с различна степен на левокамерна дисфункция. В проучването ACSIS, авторите съобщават, че пациентите с тежка LV дисфункция са били по-възрастни и са имали значително по-висока честота на съпътстващи заболявания, което се потвърждава и в нашето проучване, без значение от пола (Brezinov O., 2017). Нашите резултати потвърждават публикувани данни, че пациентите с атеросклеротично засягане на един коронарен съд имат по-често $EF > 50\%$ в сравнение с пациентите с дву- и триклонова такава (Brezinov O., 2017). В проучването на Furtado в групата с тежка

сistolна дисфункция ($EF < 40\%$), пациентите са имали по-голяма честота на ОЛСН по време на хоспитализацията ($> II$ Killip), бъбречна недостатъчност, преживян ОМИ и многоклоново засягане, което съвпада с получените от нас резултати. По отношение на общата кумулативна смъртност в зависимост от фракцията на изтласкване същите автори съобщават 36% обща смъртност в групата с $EF < 40\%$, което се доближава до получените от нас резултати (44%). Lee и сътрудници през 2012г. проучват общата преживяемостта на корейски пациенти с ОКС със систолна дисфункция ($EF < 40\%$) на лява камера, като ги разделят на 2 групи в зависимост от преживяемостта им до пет и повече от пет години. На 30-ият ден след дехоспитализацията установяват кумулативна преживяемост 88.0%, на 6-тия месец 78% и на 12-ия месец 75%, като преживяемостта на 5-та година е 40%, които резултати се доближават до настоящите. Те установяват, че сред непреживелите е имало по-голям брой лица от женски пол на възраст > 65 г., с повишени стойности на серумен креатинин и $EF < 30\%$. Чрез Cox-регресионен анализ на преживяемостта същият авторски колектив установява, че наличието на $EF < 30\%$, възраст над 65 години, женски пол и серумен креатинин над 3.0мг/мл са независими предиктори за неблагоприятна прогноза. Други автори, като Kontilla K. и сътр. отново съобщават за значимо по-лоша краткосрочна и дългосрочна преживяемост при женският пол (51.0 % спрямо 35,9%, $p=0.002$). В настоящото изследване се потвърди по-лошата прогноза на женският пол до 6-ия месец, но на 5-та и 9-та година преживяемостта не зависеше от пола. Този резултат може би се дължи на липсата на данни за смъртността по причини на петата и деветата година в настоящото проучване, което отбелязваме, като недостатък. По отношение изследваните фактори на 1-ва и 5-та година потвърдихме, че лицата с $EF < 40\%$ имат значимо по-лоша обща преживяемост от лицата, независимо от пола. Установихме, че триклоновата коронарна болест заема най-голям дял при НСТЕМИ (52%),

докато при НАП е 30%, а при СТЕМИ 25.7%. Логично, пациентите със СТЕМИ имаха най-често имат едклонова КБ (39.6%). Спрямо демографските показатели, в съответствие със съобщенията в литературата данни не получихме значима връзка между броят на засегнатите коронарни съдове и пола, като по отношение на възрастта получихме, че пациентите с трислонова коронарна болест най-възрастни (Brezinov O., 2017, Furtado R., 2023). От литературни данни има оскъдни данни за асоциацията между стойностите на ОХ, ЛДЛ-С, ХДЛ-С и ТГ със степента на засягане на коронарните съдове, за което потърсихме връзка и в нашата група. Не получихме значимост, показваща корелация между стойностите на ОХ, ЛДЛ-С, ХДЛ-С, и ТГ и броя засегнати коронарни съдове. С останалите модифицируемите рискови фактори не получихме значима асоциация с изключение на бъбречната недостатъчност, като лицата с умерено тежко БЗ и $GFR < 60 \text{ ml/min}$ (41.5%) имаха тенденция за трисъдово коронарно заболяване ($p=0.098$), което е в съответствие (Gibson CM., 2004, Vinod V. and Yousif Z., 2021). Не открихме връзка между броят на рисковите фактори и броят на засегнатите коронарни съдове, т.е. при пациентите с трисъдова коронарна болест не се наблюдаваше значимо по-голямо разпространение на РФ. Това показва, че няма линейно увеличаване на риска при увеличение на броя на РФ т.е. вероятността пациента да има трисъдова КБ вероятността пациент с 1 РФ да има 3- съдова КБ е идентична с пациент, който има 3 и повече РФ (Brezinov O., 2017, Vinod V. and Yousif Z., 2021, Furtado R., 2023).

Задача 4 и 5. Налице е тенденция за по-висока вътреболнична смъртност при пациенти с триклоново засягане и висок GRACE ($p= 0. 003$).

Установява се статистически значима връзка между наличието на ОЛСН и смърт по време на хоспитализация ($p=0. 017$), без зависимост от виновния съд (LM,LAD,LCx,RCA), като причина за ОКС. В проучването на Aguado-

Romero M. и сътр. вътреболничната обща смъртност е 9,6% (4 401 случая от 46 007), със значима разлика между половете- 11,8% за жените и 8,3% за мъжете. Ажустирано спрямо възраст, смъртността е сигнификантно по-висока в напреднала възраст, както и спрямо диагнозата. Тези резултати съвпадат с нашето изследване, като вътреболничната смъртност общо е 7,6% със сигнификантна разлика между половете($p=0.037$). Тази разлика е налице и при риска от смъртност на 6-ия месец между половете ($p=0.048$), като повече жени(47.5%) имат по-висок риск за смърт от ОКС, отколкото мъже(29.2%). В нашата разработка GRACE-резултатът се потвърждава, като краткосрочен фактор, определящ риска от смърт, не само по време на хоспитализацията и на 6-ия месец, но и като дългосрочен фактор при ОКС. В EPICOR проучването се съобщава за 12% смъртност на първата година, а Ellis и сътр. проследявайки средно 12,7 години пациенти с ОКС, установяват смъртност по всички причини 52%, като в групата с миокарден инфаркт с ST елевация -58%, инфаркт на миокарда без ST-елевация - 61 % и нестабилна стенокардия - 42% ($p <0,0001$). В нашето проследяване средно 9 години, смъртността по всички причини е 39.2%. От 1-ва до 4-та година след дехоспитализацията наблюдаваме почти константна преживяемост на пациентите с нестабилна стенокардия и паралелни криви на STEMI и NSTEMI с по-добра преживяемост на първата група. Около 8-та година е налице пресичане на кривите с влошаване на преживяемостта при лицата с преживян STEMI.

Задача 6: Получените стойности са близки до отчетените в доклади от изследвания за други контролни групи и пациенти с остър коронарен синдром, които също се различават значително (Lee D., 2012, Kontilla K., 2021, Furtado R., 2023). Получихме сигнификантно по-ниски стойности на активността на PON1 при пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента и нестабилна стенокардия в сравнение с контролите, което потвърждава публикуваните в литературата резултати (Mackness, M.I.,

2002, Yang-Ping L., 2002, Kumar A., 2008). Получената от нас тенденция за по-ниски стойности на ензимната активност при три- и много-клонова коронарна артериална болест и хипертония потвърждава резултатите от други изследвания (Granér M., 2006, Wheeler JG., 2004). В Caerphilly Prospective Study е изследвана ензимната активност при клинично здрави мъже, които са били проследявани в продължение на 15 години и е установено, че PON1-активността е по-ниска с 20% при тези, които са имали сърдечно-съдово събитие ($p = 0.039$). Интересното беше, че не получихме очакваната пропорционална връзка между две ензимни активности на PON1. Това наблюдение може да се обясни със съществуването на различни генотипове на двата функционални полиморфизма в гена PON1 [Gln(Q)192Arg(R) и Leu(L)55Met(M)] и на доказаните разлики в генетично детерминирани варианти на ензим за различни субстрати, включително параоксон и фенилацетат. Тъй като повишените нива на LDL се считат за един от основните рискови фактори, правилният метаболизъм и защитата на LDL от оксидативна и/или окислителна модификация са във фокуса на много изследвания, целящи да се открият нови цели за терапия, ранна и своевременна профилактика. Сред факторите, които участват в защитата на LDL от окислителна и гликационна модификация, е ензимът PON1, пренасян от HDL и допринасящ за антиоксидантните свойства на HDL чрез хидролизиране на окислителните производни на липидите, включително тези в LDL (Abudayyak M., 2020, Garin M., 1997). Резултатите от голям брой от проучвания, даващи резултати от кръстосани асоциации относно връзката между полиморфизма на PON1 L55M и различни сърдечно-съдови заболявания довеждат до противоречиви резултати. В няколко проучвания вариантният алел или генотип на полиморфизма на PON1 L55M са предиктори за ССЗ, но в други няма значителна разлика в честотите на генотипа между пациентите и контролите, като тези проучвания не успяват

да намерят връзка с исхемична болест на сърцето (ИБС), и остра миокарден инфаркт (Kallel, A., 2010, Arca M., 2002). Ние оценихме ролята на полиморфизма на PON1 L55M при острия коронарен синдром (ACS) сред българска популация индивиди и открихме статистически значима разлика в честотата на генотипа между пациенти и контроли. Хетерозиготният генотип (LM), както и генотипите с вариант М алел (LM+MM) изглежда определят повече от 2,5 пъти по-висок риск за развитие на ACS, който не зависи от фактори като възраст и пол. По-конкретно, генотипът PON1 55MG и генотипите с вариантен алел М са предразполагащи фактори за STEMI, докато за UA или NSTEMI тези асоциации не са значими. Нашите резултати са в съответствие с тези на Bounafaa et al. съобщени 2015г., които също показват, че генотипът PON1 55MM е свързан с по-висок риск от ACS в сравнение с индивидите с LL генотип (OR=3.69; 95% CI=1.61–11.80). Когато сравнихме различни биохимични маркери между генотипите L55M PON1, открихме връзки само в групата пациенти с NSTEMI: тези пациенти с генотипове с поне един вариант на М алел (LM+MM) имат значително по-високи серумни нива на общия холестерол (TC) и триацилглицероли (TAG), отколкото пациентите с LL генотип. Въпреки това, тези асоциации не бяха наблюдавани при пациентите със STEMI, както и в цялата група пациенти с ACS. В литературата има ограничени и противоречиви данни за ролята на PON1 L55M генотипове при пациенти с ОКС, както и за евентуалното влияние върху преживяемостта на тази група лица (Sökmen и сътр, 2019). Поради липсата на литературни данни за асоциация между калкулраният GRACE- скор при хоспитализацията и генотиповете PON1 L55M SNP, ние я анализирахме, но не бе наблюдавана такава в нашите резултати. Не беше открита също така връзка между краткосрочния риск от смъртност (вътреболнична смъртност, GRACE резултат 108/109-139/≥140) с генотиповете на PON1 L55M SNP (p=0.436). Резултатите ни не показаха

асоциация и между генотиповете на PON1 L55M SNP с вътреболничната и 6-месечната преживяемост на лицата. Не се получиха значими връзки между разпределението на генотипите и дългосрочния риск от смъртност (оценка по GRACE 88/89-117/ \geq 118, $p=0.302$). Не се намери асоциация между 1-годишната преживяемост и PON1 L55M генотипове, нито в цялата група пациенти ($p=0.640$), нито в подгрупите с различна диагноза ($p=0.902$ за STEMI; $p=0.108$ за UA+NSTEMI). Заслужава обаче да се отбележи, че в подгрупата на NSTEMI всички пациенти ($n=13$) с вариантни M алелни генотипове (LM+MM) са били живи в края на първата година, докато 2 от пациентите с LL генотип (18.2%) са мъртви. След 5 години проследяване, пациентите, които са живи, са общо 49 (63,6% преживяемост), като отново не се наблюдаваха асоциации с PON1 SNP ($p=0.561$). За влиянието на PON1 SNP L55M в девет годишната преживяемост след ОКС липсват публикувани данни до момента, за което потърсихме и не открихме асоцииране на PON1 SNP3 ($p=0.389$), като процентът на преживяемост е 50.6% (39 от 77). В едно китайско пручване е обследвана връзката при пациенти с ИБС между наличието на PON1 SNP L55M, като се открива слаба корелация (195). Ние не открихме подобна асоциация в нашата група пациенти. Sökmen и сътр., анализират връзката на калкулирания SINTAX-скор и локализацията на ОМИ, в зависимост от наличието на носителството на PON1 SNP L55M при болни със STEMI, като авторите не откриват корелация. В този смисъл потърсихме асоциация между краткосрочния риск от смъртност (вътреболнична смъртност, GRACE резултат 108/109-139/ \geq 140) с генотиповете на PON1 L55M SNP ($p=0.436$). Не се получиха значими връзки между разпределението на генотипите и дългосрочния риск от смъртност по всички причини (оценка по GRACE 88/89-117/ \geq 118, $p=0.302$). Кривата на преживяемост на Каплан-Майер след едногодишно проследяване на пациентите показва, че макар и незначително, пациентите с LL генотип имат благоприятна прогноза

(среден период на преживяемост от 17.81 месеца) в сравнение с пациенти с М алелни генотипове (LM+ MM), среден период на преживяемост от 20.31 месеца, $p=0.553$, Log rank тест), като тази разлика бе по-изразена при пациенти с NSTEMACS ($p=0.115$). В средния период от 5 години (60 месеца) проследяване, видимата разлика между преживяемостта на пациентите с LL и тези с М алелни генотипове (LM_MM) е напълно загубена. Дори в дългият период от 9 години (108 месеца) проследяване, макар и незначително, прогнозата на пациентите с LL генотип става по-благоприятна от тази на пациентите с LM или MM генотипове, особено за пациентите с NSTEMACS.

Задача 7: При провеждане на унивариантен анализ установихме, че сигнификантни неблагоприятни прогностични фактори за преживяемост до 1-та година са диагноза (STEMI), възраст, $GFR < 60 \text{ ml/min/m}^2$, GRACE – скор > 140 т., наличие на ОЛСН $> \text{II Killip}$ при хоспитализацията, кардиогенен шок ($p=0.013$), AV блок ($p=0.039$) и TVD ($p=0.027$), преживян остър МИ и фракция на изтласкване на ЛК ($EF < 40\%$), което е потвърдено в редица проучвания (Alhabib KF., 2012, Brezinov O., 2017, Росock S., 2015). За 5- и 9-годишният период отново същите показатели са значими прогностични фактори, като в допълнение се появяват и още два- тютюнопушене и захарен диабет. Значими и независими предиктори за смъртност от многовариантния анализ на COX за периодите на преживяемост от 5 години и 9 години са кардиогенен шок ($p=0.013$), AV блок ($p=0.039$), TVD ($p=0.027$) и GRACE – скор > 140 т.

6. ИЗВОДИ

- Възрастта за настъпване на ОКС е значимо по напреднала при жените в сравнение с мъжете;
- Пациентите със STEMI са значимо по-млади от тези с NSTEMI;
- Рискови фактори- АХ, тютюнопушене са значимо по-разпространени сред мъжкия пол.
- Захарният диабет е значително по-разпространен сред лицата в напреднала възраст.
- Младите мъже (<49г.) имат сигнификантно по-нисък HDL.
- Потвърди се положителната корелация между ИТМ и TG и отрицателната такава между HDL и ИТМ и при двата пола.
- Пациентите със STEMI с GFR<60ml/min са сигнификантно повече от тези в групата с ОКС без ST-елевация.
- GFR при мъжете е сигнификантно по-висока в сравнение с жените и с напредване на възрастта GFR значимо намалява, а серумният креатинин се повишава. Пушачите имат значимо по-високи стойности на GFR.
- Лицата със захарен диабет имат сигнификантно по-ниска GFR, независимо от пола.
- Болните с ОКС имащи оклузия на лява предна десцендентна артерия (LAD) имат значимо по-често EF<49% в сравнение с тези, при които липсва оклузия на тази артерия.
- Триклоновата коронарна болест заема най-голям дял при ОКС без ST- елевация - NSTEMI (52%), докато при UA (30%), докато при STEMI е 25.7%. Пациентите със STEMI най-често имат едклонова КБ (39.6%).

- Значително по-малък процент от пациентите с EF <30% оцеляваха след 1-та година (44.4%) в сравнение пациентите с по-високи фракции на изтласкване.
- До 5-тата и до 9-тата година преживяемостта отново зависеше значимо от фракцията на изтласкване при хоспитализацията.
- Изчисленият индивидуален рисков скор (GRACE-скор) е значим предиктор за смърт, както по време на болничното лечение, така и при проследяването на 1-ва, 5-та и 9-та година. Установиха се значително по-ниски стойности на GFR и тенденция за по-високи стойности на серумния креатинин при пациентите с артериална хипертония. Относно асоциацията на GFR и пола, разликите също са статистически значими.
- Средните стойности на параоксоназна и арилестеразна активност при пациентите и контролните индивиди се различаваха статистически значимо, като стойностите бяха значително по-ниски при пациентите, както със STEMI, така и с UA.
- Стойностите на серумната параоксоназна и арилестеразна активност бяха значимо по-ниски при триклонова коронарна болест, ЗД, АХ и при лицата с преживян ОМИ.
- Разпределение на генотипа L55M PON1 определя повече от 2 пъти по-висок риск от развитие на остър коронарен синдром, когато индивидът е носител на генотипове с вариантния М.
- Регресионният Cox-анализ показва сигнификантно по-висока преживяемост на пациентите с диагноза UA в сравнение на тези с диагноза STEMI на 9-та година ($p=0.028$) и липса на такава между STEMI и NSTEMI.

- Кривите на Kaplan-Meier на 9-та година при NSTEMI и STEMI се пресичат с влошаване на общата преживяемост във втората група, докато отново при UA кривата показва малки колебания.
- Неблагоприятни прогностични фактори за преживяемост до 1-та година са диагноза (STEMI), възраст \geq 60г., GFR $<$ 60ml/min/m², GRACE – скор $>$ 140т., наличие на ОЛСН $>$ II Killip при хоспитализацията, наличието на кардиогенен шок (p=0.013), AV блок (p=0.039) и TVD (p=0.027), преживян остър МИ и фракция на изтласкване на ЛК(EF $<$ 40%).
- Независими предиктори за смърт от многовариантния анализ на COX за периодите на преживяемост от 5 години и 9 години са само: кардиогенен шок (p=0.013), AV блок (p=0.039), TVD (p=0.027) и GRACE – скор $>$ 140т. са значими независими прогностични фактори.

7. ПРИНОСИ

Оригинални

1. За пръв път се изследва серумната параоксоназна и арилестеразна активност, и носителството на PON1 SNP L55M сред Българското население-здрави и с ОКС. Получените резултати дават основание да се предположи възможната му роля в генезата на атеросклерозата и в частност ОКС.

2. За пръв път се изследва влиянието на носителството PON1 SNP L55M върху близката и отдалечената преживяемост на пациентите с ОКС(1-ва, 5-та, 9-та години), като не се доказва значима асоциация.
3. Изработиха се прогностични модели за преживяемост и смъртност по всички причини при болни с ОКС, които биха могли да послужат в клиничната практика при началната рисковата стратификация на болните с ОКС, прогнозиране на преживяемостта (близка и далечна) и оценка на риска за смърт.
4. Анализира се за първи път количествената зависимост на PON1-активността от типа генотип и значението ѝ в близката, и далечна прогноза на тази хетерогенна група пациенти (1-ва,5-та,9-та година), като не се откри асоциация.
5. Изработи се 1, 5, 9-годишен прогностичен модел за преживяемост и смъртност по всички причини при болни с ОКС, която е възможно да послужи за определяне на преживяемостта (близка и далечна) въз основа на началната рисковата стратификация при хоспитализацията.

Потвърдителни

1. Потвърждават се известните твърдения за половите различия във възрастта за настъпване на ОКС.
2. Детайлно стратифициране на пациентите съобразно констелацията от РФ.
3. Потвърждава се ролята на GRACE-скора в прогнозиране на риска от неблагоприятен изход при хоспитализацията и на

6-ия месец.

4. Потвърждаване на ролята на конвенционалните рискови фактори и ролята им в близката и отдалечената преживяемост на пациентите с ОКС.
5. Потвърждават се прогностични фактори за неблагоприятен изход след ОКС на 1-ва и 5-та година: диагноза (STEMI), $\text{възраст} \geq 60\text{г.}$, $\text{GFR} < 60\text{ml/min/m}^2$, GRACE – скор $> 140\text{г.}$, наличие на ОЛСН $> \text{II Killip}$ при хоспитализацията, кардиогенен шок ($p=0.013$), AV блок ($p=0.039$) и TVD ($p=0.027$), преживян остър МИ и фракция на изтласкване на ЛК ($\text{EF} < 40\%$).
6. За преживяемостта на 5-та и 9-та година се потвърдиха известни значими предиктори за лоша прогноза, като: кардиогенен шок ($p=0.013$), AV блок ($p=0.039$), TVD ($p=0.027$) и GRACE – скор $> 140\text{г.}$

Статии свързани с дисертацията:

1. Doneva-Basheva K.^{1,2}, Petrov D.¹, Vlaykova T.^{3,4} and Tisheva S.
PREDICTORS FOR LONG-TERM PROGNOSIS AFTER ACUTE
CORONARY SYNDROME. J Biomed Clin Res Volume 14 No 1, pp 31-46,
2021.

2. Doneva-Basheva K.^{1,3}, Anastasov A., Postadzhyan A., Kamenova Z.,
Vlaykova T. SERUM PARAOXONASE AND ARYLESTERASE ACTIVITY
OF PON1 IN ACUTE CORONARY SYNDROME. Trakia Journal of Sciences,
No 1, pp 39-49, 2013.

Статия свързана с дисертацията с IF-фактор

1. Doneva-Basheva K.^{1,2}, Gospodinov K.¹, Tacheva T.³, Dimov D.³ and Vlaykova T.^{3,4}. Role of single nucleotide polymorphism L55M in the *Paraoxonase 1* gene as a risk and prognostic factor in acute coronary syndrome. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022, 44, 5915–5932. <https://doi.org/10.3390/cimb44120403>. (IF=2.976);

Участия в международни форуми:

1. Yordanova K., S. Emin, K. Doneva, V. Tsoneva, D. Dimov, Z. Kamenova, T. Vlaykova. Evaluation of paraoxonase and aryl esterase activity of serum PON1 in patients with acute heart disease. *European Journal of Medical Research*. Volume 14/ Supplement II, October 4, 2009 (Abstract Book, ESC- ID 856, 122-123). (IF= 1,04; 2009);

2. З. Каменова, Вл. Желев, К. Донева - Башева, Зл. Арнаудова, Ж. Андреев, С. Вълчева, М. Синджирлиева, В. Цонева. Близка прогноза при остър коронарен синдром. (постер), VIII научна конференция „Сърце – бял дроб”, 29-30 май 2009, Варна, Програма, стр. 6.

Участие в научен проект:

„Изследване на параоксоназната и арилестеразна активност на серумната PON1 в здрави индивиди“.

^{1,2}Синан Емин, ^{1,2}Кремена Йорданова, ³Кръстина Донева, ³Ваня Цонева, ³Здравка Каменова, ¹Татяна Влайкова

Катедра „Химия и Биохимия“, Студенти, „Катедра Вътрешни болести и клинична лаборатория“, Медицински факултет,

Тракийски Университет, Стара Загора, България, tvlaykov@mf.uni-sz.bg;

