



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”

КАТЕДРА „КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“

Д-р Емил Константинов Попов

**Тема: Антикоагулантна и антиагрегантна терапия при
ишемична болест на сърцето- нови възможности.**

Автореферат

Дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен “Доктор”

Докторска програма „Кардиология”

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

Доц. Константин Димитров Господинов, д.м.

Дисертационният труд е написан на 142 страници.

Съдържа общо 24 фигури и 11 таблици.

Библиографията включва общо 130 литературни източника, от които на латиница са 112 и 18 на кирилица.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра „Кардиология, пулмология, ендокринология“ МУ Плевен.

Клиничният материал, свързан с дисертацията е събран в Клиника по кардиология и основните изследвания са извършени в Клиника по кардиология и Клиника по имунология към МУ Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на от часа в зала

Материалите по защитата са на разположение на интересувашите се в Библиотеката на МУ Плевен

Съкращения:

2D-ЕхоКГ – двуизмерна ехокардиография

ACE2 – ангиотензин-конвертиращ ензим 2

АН – артериално налягане

APC – остра плакова промяна

ARDS – остър респираторен дистрес синдром

BMI – индекс на телесна маса

CABG – коронарен артериален байпас

CAD – коронарна артериална болест

СК (КФК) – креатинфосфокиназа

СК-MB (КФК-MB) – MB фракция на КФК

COVID-19 – заболяване, причинено от SARS-CoV-2

ЕКГ – електрокардиограма

ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен анализ

EF (ФИ) – фракция на изтласкване

HDL – липопротеини с висока плътност

hs-cTnT – високочувствителен тропонин Т

IL-1 – интерлевкин-1

IL-1Ra – антагонист на рецептора за IL-1

IL-6 – интерлевкин-6

IU – международни единици

КТ – компютърна томография

LDL – липопротеини с ниска плътност

MI – миокарден инфаркт

НАП – нестабилна ангина пекторис

NO – азотен оксид

NSTEMI – миокарден инфаркт без ST-елевация

nm – нанометър

ОКС – остър коронарен синдром

ОМИ – остър миокарден инфаркт

PCI – перкутанна коронарна интервенция

PCR – полимеразна верижна реакция

pg/mL – пикограм на милилитър

САН – систолно артериално налягане

СКАГ – селективна коронарна ангиография

ССЗ – сърдечно-съдови заболявания

STEMI – миокарден инфаркт с ST-елевация

ЗД – захарен диабет

Съдържание:

1. Съкращения.....	3 стр.
2. Въведение.....	6 стр.
3. Цел и Задачи.....	43 стр.
4. Клиничен контингент и методи.....	44 стр.
5. Собствени резултати.....	49 стр.
6. Обсъждане.....	68 стр.
7. Заключение.....	109 стр.
8. Изводи.....	114 стр.
9. Научни приноси.....	116 стр.

Въведение:Сърдечно-съдовите заболявания са отговорни за 60-65% от общата смъртност сред населението. Едно от водещите заболявания довеждащи до смърт е ОКС. Представлява внезапно намаление на кръвотока към сърцето, най -често поради стеснен или запушен коронарен съд. Основната причина за това е атеросклерозата.

Атеросклерозата е установена при всички пациенти, но не всеки пациент развива ОКС. През годините са обсъдени няколко теории за дестабилизиране на атеросклеротична плака, но към момента за най-точна се приема теорията за хроничното възпаление.

В образуването на атеросклеротична плака участват макрофагите, които след фагоцитиране на oxLDL се превръщат в пенести клетки. Именно тези пенести клетки отделят възпалителни молекули като IL-1 и IL-6.

Доказани са и основните рискови фактори довеждащи до дестабилизация на плаката, като те се разделят на модифицируеми-артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, метаболитен синдром и немодифицируеми- пол, възраст, раса, фамилна анамнеза. Тези рискови фактори ни демонстрират рисковият профил на пациента и вероятността от развитие на ОКС.

В края на Ноември месец 2019 година в Ухан се регистрира първият случай на пациент с COVID-19 инфекция. В България първият случай е на 08.03.2020 год. Установено е причиняването на възпалителен процес освен в белият дроб и в други органи- част от които е и сърцето. Още парвите анализи на ефекта на COVID-19 върху организма доказаха освобождаване на цитокини, като IL-1 и IL-6, което води до

прекомерно привличане на възпалителни клетки като неутрофили и моноцити.

Това възпаление води до две основни последствия за сърцето- ново бързо образуване на плаки и директно миокардно увреждане вследствие на остра вирусна инфекция.

Възпалението, предизвикано от COVID-19 инфекцията, подобно на други вирусни инфекции води до разрушаване (излющване) на фиброзната шапка и причиняване на остър коронарен синдром. По-бързото образуване на плаки отново се дължи на възпалението, но там ефектът се постига чрез директна увреда на ендотела.

COVID-19 влияе и на мускулната маса и плътност. Учени установяват преминаването на COVID-19 в мускулите чрез ACE рецеторите, което довежда до намаляване на костната маса и възпаление на ставите.

Споменатото вече отделяне на IL-1 и IL-6 при възпаление може да причини фиброза чрез повишена активност на мускулните фибробласти.

Намаляването на мускулна сила и маса се дефинира като саркопения. Множество проучвания показват свързаността между саркопенията и протичането на ОКС, което довежда до предложението за добавяне на физически упражнения по време на болничното лечение на пациентите. Заедно с развитата COVID-19 инфекция и обявената пандемия с изолиране на пациентите тези лечения стават все по-трудни и удължават лечението на пациентите с ОКС.

В световната литература се публикуват и доклади за удължаване на времето от поява на симптоми на ОКС до търсене на медицинска помощ, което допълнително повишава риска от усложнения и повишава болничния престой.

Цел и задачи:

Цел: Да се изследва влиянието на COVID-19 като рисков фактор за възникване на ОКС чрез изследване на клиничните симптоми на пациентите и лабораторно изследване на маркерите за възпаление (IL-1, IL-6) при пациенти с известни ОКС и COVID-19 инфекция.

Задачи:

1. Да се формират групи от пациенти с ОКС и преболедувана COVID-19 инфекция и група от пациенти с ОКС без преболедувана COVID-19 инфекция, пролежали в клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ за периода от 04.2020 год до 04.2021 год.
2. Да се сравнят по пол, възраст и фамилност двете изследваните групи
3. Да се сравни рисковият профил на изследваната и контролната група
4. Да се установи времето от заболяване с COVID-19 до момента на исхемичният инцидент.
5. Да се сравни броят засегнати съдове и основната приемна диагноза в двете групи.
6. Да се сравнят рисковите фактори при пациенти с ОКС и COVID-19 с пациенти с ОКС без преболедуван COVID-19 инфекция в група от 158 човека включени в Проект Номер 1/2021 год..
7. Да се сравнят пациентите от това проследяване с анализираната група от 515 пациента.
8. Да се сравни момента от появата на стенокардната симптоматика до момента на търсене на лекарска помощ

9. Да се установи влиянието на COVID-19 върху мускулната сила на пациентите и определяне честотата на саркопения в двете групи.

10. Да се изследват маркери на възпалението като предиктор за ОКС при пациенти с COVID-19 инфекция.

11. Да се проучи наличието на предходен исхемичен инцидент в двете групи.

IV.КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ:

1. Проведено бе ретроспективно проучване при пациенти пролежали в Клиника по кардиология в периода 04.2020 год. до 04.2021 год. с установени клиничко-лабораторни и ангиографски данни за ОКС. ОКС включва диагнозите - НАП, NSTEMI, STEMI.

В проучването са включени 515 пациента пролежали в Клиника по кардиология в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ гр. Плевен, като бяха разделени в две основни групи спрямо наличие/отсъствие на COVID-19 инфекция.

Включващи критерии :

1. Пациенти над 18 години.
2. Ангиографски данни за наличие на ОКС
3. Подробна анамнеза за основните рискови фактори на пациентите
4. Проведен PCR тест за COVID-19 инфекция

Исключавщи критерии:

1. Пациенти под 18 години
2. Пациенти без проведен PCR тест за COVID-19
3. Пациенти без проведен СКАГ за доказване на ОКС

2. Проведе се ретроспективно проучване при 158 пациента с изследване на маркерите за възпаление – IL-1 и IL-6, при пациенти с ангиографски доказан ОКС. Пациентите бяха разделени в 2 групи- пациенти с активна/ преболедувана COVID-19 инфекция по-малко от 6 месеца преди ОКС и пациенти с непреболедувана COVID-19 инфекция.

Включващи критерии:

1. Пациенти над 18 години.
2. Ангиографски данни за наличие на ОКС
3. Подробна анамнеза за основните рискови фактори на пациентите
4. Проведен PCR тест за COVID-19 инфекция
5. Пациенти способни да подпишат информирано съгласие за участие в проекта.

Исключващи фактори:

1. Пациенти на възраст под 18 години
2. Пациенти без проведен PCR тест за COVID-19
3. Пациенти, които не мога да подпишат информирано съгласие.
4. Пациенти, които не желаят да подпишат информирано съгласие
5. Пациенти без проведен СКАГ за установяване на ОКС
4. Допълнително пациентите попълниха SARC-F въпросника за саркопения.
5. Лабораторни изследвания: Изследване на IL-1 и IL-6 по метода ELISA
6. Инструментални изследвания: 2PEхоКГ и СКАГ

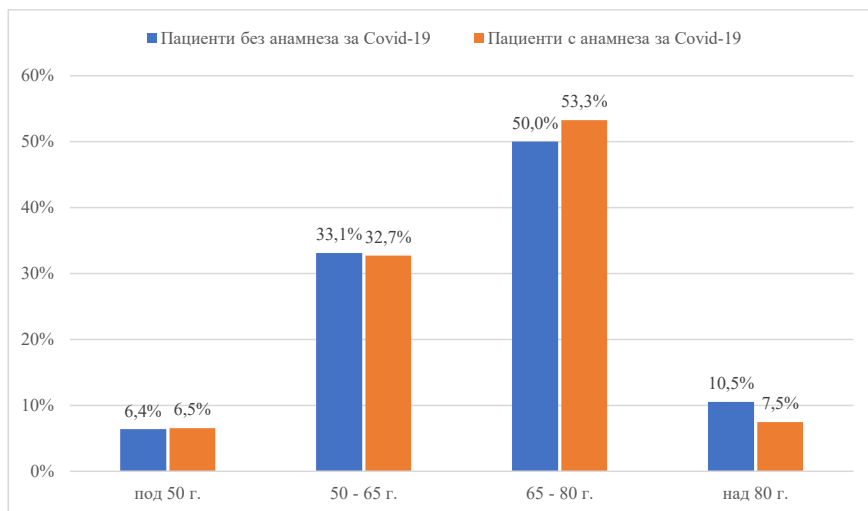
Собствени резултати: От проведенният анализ се установи превес на мъжкия пол и в двете изследвания групи. В I група мъжете са 64 (59,8%) , а жените- 43 (41,2%). Във II група мъжете са 340 (67,7%), докато жените са 132 (32,3%) ($\chi^2 = 2.319$, $df=1$, $p=0.128$). При възрастта на пациентите в двете групи не се наблюдава статистическа разлика - средна възраст 67 год. ($t = 0.004$, $df = 513$, $p = 0.997$).

Анамнестично установените данни за фамилна анамнеза показват, че в I група 99 пациента (92,5%) нямат фамилна обремененост, а от II група 344 (84,3%) ($\chi^2 = 4.751$, $df=1$, $p=0.029$)

Табл.1 Демографски анализ на пациентите с ОКС по пол, възраст и фамилна анамнеза

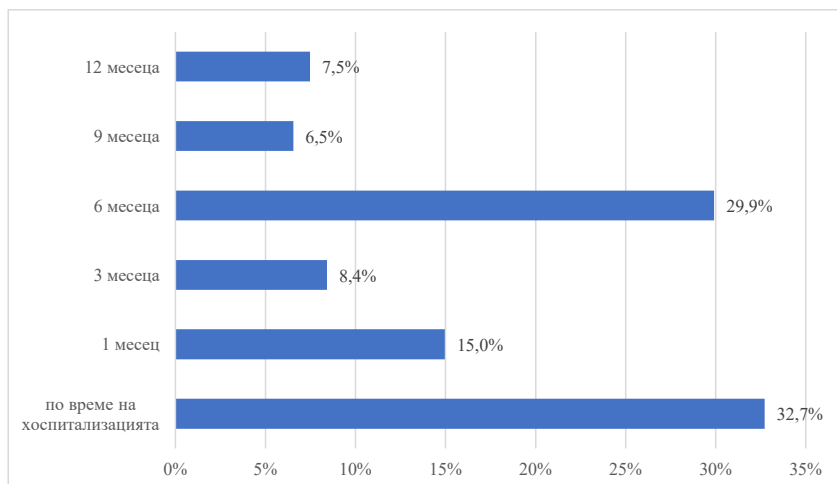
Демографски характеристики	Пациенти с анамнеза за Covid-19=107	Пациенти без анамнеза за Covid-19=408	Общо
Пол			
Жени	43 (41.2%)	132 (32.3%)	175 (34.0%)
Мъже	64 (59.8%)	276 (67.7%)	340 (66.0%)
Възраст, г. (Mean $\pm$ SD)	67.0 $\pm$ 10.542	67.0 $\pm$ 10.283	67.0 $\pm$ 10.327
Фамилна анамнеза (брой, %)			
Да	8 (7.5%)	64 (15.7%)	72 (14.0%)
Не	99 (92.5%)	344 (84.3%)	443 (86.0%)

При подгрупов анализ по години се наблюдава сходно разпределение на ОКС в различните възрастови групи на пациентите.



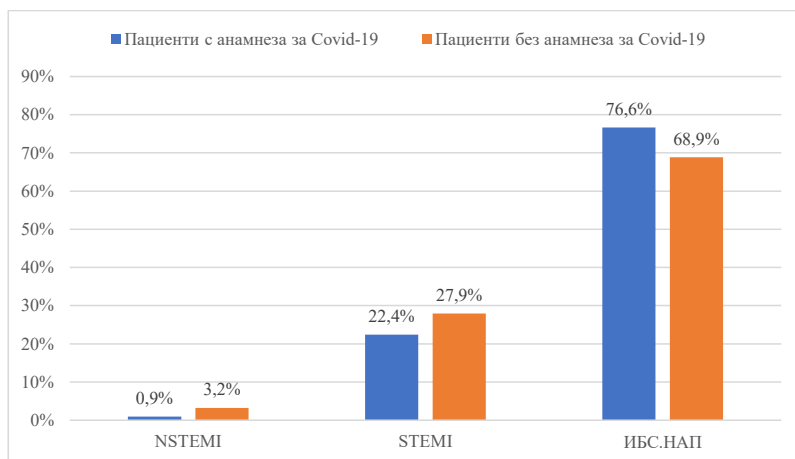
Фиг. 1 Подгрупов анализ на пациентите с ОКС спрямо възрастовия диапазон на диагностициране на заболяването.

От така проведеният анализ в I група при подгрупов анализ се установява, че основният процент на пациентите са с активна/новооткрита COVID-19 инфекция (32,7%). Наблюдава се втори пик на ОКС 6 месеца след преболедувана COVID-19 инфекция- 29,9%. Общо само 14% от пациентите са с анамнеза за преболедувана COVID-19 инфекция преди повече от 6 месеца преди хоспитализацията в клиниката- съответно 6,5% с давност 6-9 месеца и 7,5% с давност 9-12 месеца.



Фиг. 2 Анализ на отстояние от диагностицирана COVID-19 инфекция до реализиран ОКС.

При проведен подгрупов анализ на исхемичната болест на сърцето се установява, че и в двете групи преобладава НАП- I група-76,6% и II група 68,9% от всички заболявания. По 22,4% и 27,9% са за пациентите с диагноза STEMI и едва 0,9% и 3,2% за пациенти с NSTEMI.



Фиг. 3 Подгрупов анализ на основната приемна диагноза на пациентите с ОКС

При анализ на рисковите фактори при пациентите се установиха различия в двете групи. При анализ на захарния диабет в I група пациентите със ЗД са 35 (32,7%) и във II група са 181 (44,3%) ($\chi^2 = 98.685$, $df=1$, $p = 0.000$). В двете групи пациентите с липса на захарен диабет са съответно 72 (67,3%) за I група и 227 (55,7%) за II група. ($\chi^2 = 80.351$, $df=1$, $p = 0.000$)

При анализ на тютюнопушенето в двете групи се установява, че пушачите в I група са 20 (18,7%), а във II група са 139 (34,1%). ($\chi^2 = 9.392$, $df=1$, $p = 0.002$, $\Phi = -0.135$)

Анализира се анамнестично и приема на алкохол при пациентите в двете групи, като тези който съобщават за консумация на алкохол са 6 (5,7%) в I група и 37 (9,1%) във II група ($\chi^2 = 1.327$, $df=1$, $p = 0.249$)

Табл.2 Анализ на основните модифицируеми рискови фактори при пациентите с ОКС- ЗД, ХСБ, прием на алкохол

Хронични рискови фактори	Пациенти с анамнеза за Covid-19 n=107	Пациенти без анамнеза за Covid-19 n=408	Общо
Захарен диабет (брой, %)			
да	35 (32.7%)	181 (44.3%)	216 (41.9%)
не	72 (67.3%)	227 (55.7%)	299 (58.1%)
Тютюнопушене (брой, %)			
да	20 (18.7%)	139 (34.1%)	159 (30.9%)
не	87 (81.3%)	269 (65.9%)	356 (69.1%)
Алкохол (брой, %)			
да	6 (5.7%)	37 (9.1%)	43 (8.3%)
не	101 (94.3%)	371 (90.9%)	472 (91.7%)

Разпределението на пациентите със ЗД е предимно за ЗД тип 2 -съответно за I група. 97,1% и 87,3 % за втора група. При новооткрития захарен диабет пациентите от II група превалят с 11% срещу 2,9% за I група.

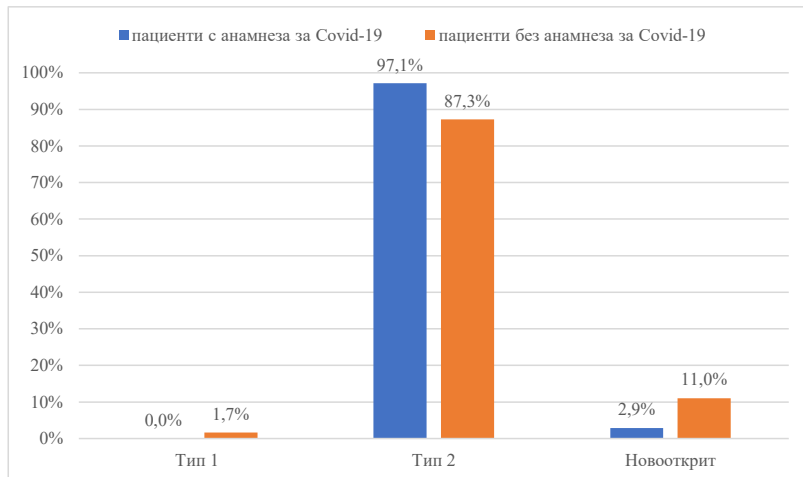
Коментирал [EM1]: Chi-square test (пациенти с анамнеза за Covid-19/пациенти без анамнеза за Covid-19): $\chi^2 = 4.727$, $df=1$, $p = 0.030$, $\Phi = -0.096$ – има разлика

Chi-square test (със захарен диабет): $\chi^2 = 98.685$, $df=1$, $p = 0.000$ – има разлика

Chi-square test (без захарен диабет): $\chi^2 = 80.351$, $df=1$, $p = 0.000$ – има разлика

Коментирал [EM2]: Chi-square test (пациенти с анамнеза за Covid-19/пациенти без анамнеза за Covid-19): $\chi^2 = 9.392$, $df=1$, $p = 0.002$, $\Phi = -0.135$ – има разлика

Коментирал [EM3]: Chi-square test (пациенти с анамнеза за Covid-19/пациенти без анамнеза за Covid-19): $\chi^2 = 1.327$, $df=1$, $p = 0.249$ – няма разлика



Фиг. 4 Подгрупов анализ на типа на ЗД при пациентите с ОКС

При подгрупов анализ на ХСБ не се установяват сигнификантни различия в разпределението в двете групи ($\chi^2 = 5.325$, $df=3$, $p = 0.150$):

I степен- 6 (5,6%) в I група срещу 12 (2,9%) във II група

II степен- 29 (27,1%) в I група срещу 89 (21,8%) във II група

III степен- 58 (54,2%) в I група срещу 267 (65,4%) във II група

Подобна липса на различие се наблюдава и при броят засегнати съдове ($\chi^2 = 8.877$, $df=4$, $p = 0.064$):

При един засегнат съд са 71 (66,4%) в I група и 214 (52,5%) във II група

При два засегнати съда са 20 (18,7%) в I група и 112 (27,5%) във II група

При три засегнати съда са съответно 9 (8,4%) в I група и 62 (5,2%) във II група

При четири засегнати съда са 6 (5,6%) в I група и 18 (4,4%) във II група

При 5 засегнати съда са 1 (0,9%) в I група и 2 (0,2%) във II група

Табл. 3 Анализ на наличието и тежестта на хипертонията, като основен рисков фактор, при пациенти с ОКС

Хронични рискови фактори	Пациенти с анамнеза за Covid-19 n=107	Пациенти без анамнеза за Covid-19 n=408	Общо
ХСБ (брой, %)			
1 ^{ва} степен	6 (5.6%)	12 (2.9%)	18 (3.5%)
2 ^{ра} степен	29 (27.1%)	89 (21.8%)	118 (22.9%)
3 ^{та} степен	58 (54.2%)	267 (65.4%)	325 (63.1%)
Без ХСБ	14 (13.1%)	40 (9.8%)	54 (10.5%)
Съдове (брой, %)			
Един	71 (66.4%)	214 (52.5%)	285 (55.3%)
Два	20 (18.7%)	112 (27.5%)	132 (25.6%)
Три	9 (8.4%)	62 (5.5%)	71 (13.8%)
Четири	6 (5.6%)	18 (4.4%)	24 (4.7%)
Пет	1 (0.9%)	2 (0.1%)	3 (0.6%)

Коментирал [EM4]: Chi-square test (пациенти с анамнеза за Covid-19/пациенти без анамнеза за Covid-19): $\chi^2 = 5.325$, $df=3$, $p = 0.150$ – няма разлика

Коментирал [EM5]: Chi-square test (пациенти с анамнеза за Covid-19/пациенти без анамнеза за Covid-19): $\chi^2 = 8.877$, $df=4$, $p = 0.064$ – няма разлика

В Клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ гр Плевен се проведе ретроспективно проследяване в група от 158 пациента. Пациентите бяха разделени в 2 групи- пациенти с активна/преболедувана COVID-19 инфекция по-малко от 6 месеца преди ОКС (I група) и пациенти с неболедувана COVID-19 инфекция (II група). Изследваха се популационни и рискови фактори на пациентите. Проведено бе и изследване на IL-1 и IL-6

1.Демографски данни.

В направения анализ на пациентите не се регистрира сигнификантна разлика в средната възраст на пациентите с преболедува COVID-19(I група) инфекция- 67.7 ± 12.617 и тези без преболедувана инфекция(II група)- 64.6 ± 8.910 .($U = 2432.000$, $z = -1.938$, $p = 0.053$) Проведе се и сравнителен анализ на половото разпределение във двете групи. От проведеното изследване в I

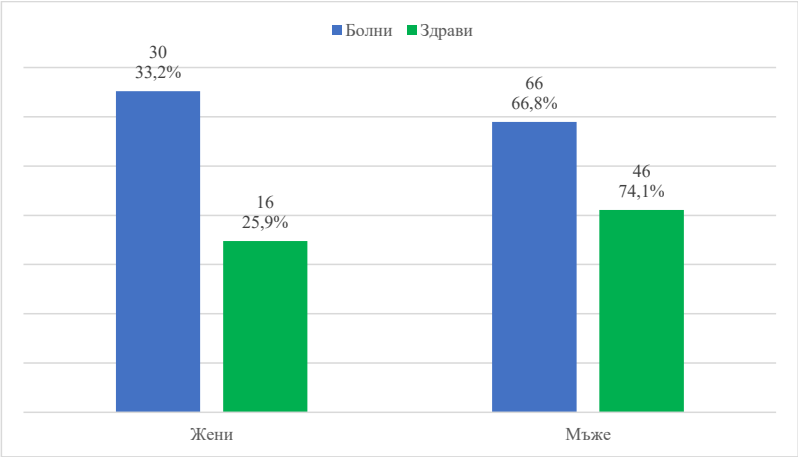
група- 66 пациента(66,8%) са мъже, а във II група – 46 са мъже (74,1%). Разпределението на женският пол е съответно- I група- 30 пациента(33,2%) и II група-16 пациента (25,9%) ($\chi^2 = 0.541$, $df=1$, $p = 0.462$). От така направеният демографски анализ двете групи се приемат за сходни по средна възраст и пол.

Табл.4 Анализ на средната възраст при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год.

Групи	N	Възраст (години)			Test of Normality*
		Mean $\pm$ SD	Me	IQR	
Здрави	62	64.6 $\pm$ 8.910	64.0	14.0	0.213
Болни	96	67.7 $\pm$ 12.617	68.0	18.0	0.140
Общо	158	66.5 $\pm$ 11.379	67.0	16.0	0.231

* Shapiro-Wilk Test of Normality

Коментирал [ЕНМ6]: Mann-Whitney U test: U = 2432.000, z = -1.938. p = 0.053 – няма разлика



Фиг. 5 Подгрупов анализ на полът на пациентите с ОКС по проект 1/2021 год.

(брой, %)

2.Рискови фактори за възникване на ОКС- фамилна анамнеза, захарен диабет тип 2, хипертонично-съдова болест, безитет, тютюнопушене, прием на алкохол

2.1При така проведеното изследване в двете групи пациенти показва, че в I група наличие на фамилна анамнеза има при 34 пациента (35,4%), а във II група- 20 пациента (32,3%). Не се наблюдава статистически значима разлика при изследване наличието на фамилна анамнеза ($\chi^2 = 3.630$, $df=1$, $p = 0.057$)

2.2.Проведеното изследване на наличието на захарен диабет в изследваните пациенти от двете групи не показва сигнификантна разлика- I група наличие на ЗД има при 40 пациента (41,7%), а във II група- 36 пациента (58,1%№. ($\chi^2 = 0.211$, $df=1$, $p = 0.646$). Резултатите в двете групи показващи липсата на захарен диабет показват сигнифактна разлика, като при пациентите с преболедувана COVID-19 инфекция частта на пациенти без захарен диабет е по-голяма- 56 пациента (58,3%), от колкото при тези без преболедуване COVID-19 инфекция- 36(. (Odds Ratio 0.5159, 95% CI 0.2700 to 0.9856, Z statistics 2.004, Significance Level (41,9%)($p=0.0451$)

2.3Проведе се изследване на наличието и тежестта на хипертонията в двете групи.

При изследване на ХСБ I и III степен не се наблюдава сигнификантна разлика между групите. При ХСБ I степен в I група са 4 пациента(4,2%) , а във II група- 6 пациента (9,7%). ($\chi^2 = 0.400$, $df=1$, $p = 0.527$)

При ХСБ III степен в I група са 46 пациента(47,9%) , а във II група- 44 пациента (71%). ($\chi^2 = 0.044$, $df=1$, $p = 0.833$)

При наличието на ХСБ II степен се наблюдава сигнификантна разлика. При нея в I група са 30 пациента (31,3%), а във II група - 8 пациента (12,9%). ($\chi^2 = 12.737$, $df=1$, $p = 0.000$)

Впечатление прави и че процентното съотношение на пациенти с известна хипертонично-съдова болест III степен е най-голямо в групата пациенти с непреболедувана COVID-19 инфекция, докато при преболедувалите COVID-19 инфекция имаме почти равномерно разпределение на ХСБ II и I степен.

2.4. При изследване на наличието на обезитет, определян като BMI над 30, не се регистрира сигнификантна разлика между двете групи. В I група са 24 пациента с обезитет (25%), а във II група - 16 пациента (25,8%) ($\chi^2 = 1.600$, $df=1$, $p = 0.206$)

2.5. След сравняване на анамнестичните данни на пациентите за наличието на тютюнопушене и сравнение на данните в двете групи не се регистрираха сигнификантни различия. В I група 36 пациента съобщават за тютюнопушене (37,5%), а във II група - 28 пациента (45,2%) ($\chi^2 = 1.000$, $df=1$, $p = 0.317$)

2.6. Приема на алкохол и анамнезата за такава употреба в дома се установи сигнификантна разлика. В I група са 16 пациента (16,7%), а във II група - 6 пациента (9,7%) ($\chi^2 = 4.545$, $df=1$, $p = 0.033$)

Табл. 5 Анализ на основните рискови фактори – Фамилна анамнеза, ЗД, ХСБ, обезитет, тютюнопуше, употреба на алкохол, при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

Характеристика	Болни (n=96)	Здрави (n=62)	Общо (n=158)
Фамилна анамнеза			
да	34 (35.4%)	20 (32.3%)	54 (3.2%)
не	62 (64.6%)	42 (67.7%)	104 (65.8%)

Коментирал [ЕНМ7]: Chi-square test (да; болни /здрави): $\chi^2 = 3.630$, $df=1$, $p = 0.057$ – няма разлика

Захарен диабет

да	40 (41.7%)	36 (58.1%)	76 (48.1%)
не	56 (58.3%)	26 (41.9%)	82 (51.9%)

ХСБ

Първа степен	4 (4.2%)	6 (9.7%)	10 (6.3%)
Втора степен	30 (31.3%)	8 (12.9%)	38 (24.1%)
Трета степен	46 (47.9%)	44 (71.0%)	90 (57.0%)
Липсва информация	16 (16.7%)	4 (6.4%)	20 (12.6%)

Обезитет

да	24 (25.0%)	16 (25.8%)	40 (25.3%)
не	72 (75.0%)	46 (74.2%)	118 (74.7%)

Гютюнопушене

да	36 (37.5%)	28 (45.2%)	64 (40.5%)
не	60 (62.5%)	34 (54.8%)	94 (59.5%)

Алкохол

да	16 (16.7%)	6 (9.7%)	22 (13.9%)
не	80 (83.3%)	56 (90.3%)	136 (86.1%)

Коментирал [ЕНМ8]: Chi-square test (да; болни /зdravi): $\chi^2 = 0.211$, $df=1$, $p = 0.646$ – няма разлика

Коментирал [ЕНМ9]:

Коментирал [ЕНМ10]: Chi-square test (да; болни /зdravi): $\chi^2 = 1.600$, $df=1$, $p = 0.206$ – няма разлика

Коментирал [ЕНМ11]: Chi-square test (да; болни /зdravi): $\chi^2 = 1.000$, $df=1$, $p = 0.317$ – няма разлика

Коментирал [ЕНМ12]: Chi-square test (да; болни /зdravi): $\chi^2 = 4.545$, $df=1$, $p = 0.033$ – има разлика

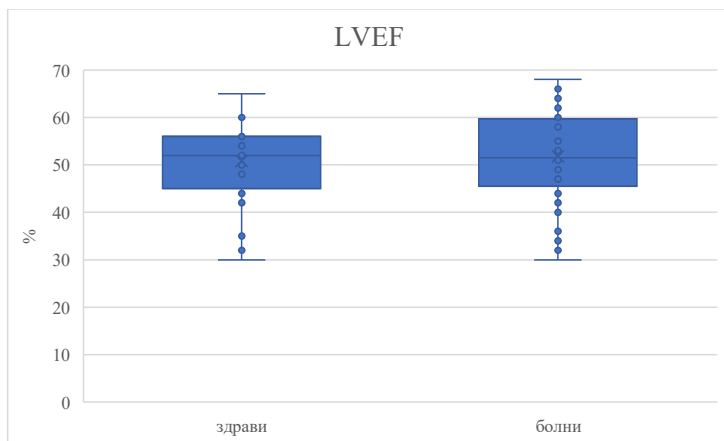
2.7.От проведената 2РЕхоКГ в клиниката се взе предвид изследване на левокамерна систолна функция чрез изследване на ФИ на лява камера по метода Симпсън и сравняването и в групата на пациенти с преболедувана COVID-19 инфекции и в групата с непреболедувана такава.

От така проведеното сравнение се измери средна ФИ в групата на преболедавалите пациенти 51.81 ± 9.416 и средна ФИ -50.84 ± 8.290 при групата на пациенти с непреболедувана COVID-19 инфекция. В така проведеното сравнение не се наблюдава сигнификантна разлика в двете групи пациенти. ($U = 3062.000$, $z = 0.307$, $p = 0.759$)

Табл. 6 Анализ на помпената функция на ЛК при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

Показатели	Mean $\pm$ SD	Me	Min	Max	IQR
Simpson's LVEF, %	51.43 $\pm$ 8.977	52.0	30.0	68.0	14.0
болни	51.81 $\pm$ 9.416	51.5	30.0	68.0	14.0
зdravi	50.84 $\pm$ 8.290	52.0	30.0	65.0	11.0

Коментирал [ЕНМ13]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: $U = 3062.000$, $z = 0.307$, $p = 0.759$ – няма разлика



Фиг. 6 Сравняване на фракцията на изтласкване на пациентите с ОКС по проект 1/2021 год.

2.8. На изследваните групи се сравниха и лабораторните изследвания чрез изследване на липиден профил и маркери за миокардна увреда.

2.9. При изследване на общият холестерол в групата на пациенти с преболедувана COVID-19 инфекция се регистрираха средни стойности 6.14 ± 7.138 , а в групата на пациенти без преболедувана COVID-19 инфекция - 5.40 ± 1.038 . ($U = 2644.000$, $z = -1.182$, $p = 0.237$). При изследване на LDL средните стойности бяха съответно 3.20 ± 1.037 при преболедувалите към 3.25 ± 1.124 при непреболедувалите пациенти. ($U = 2820.000$, $z = -0.556$, $p = 0.579$). При изследване на триглицериди средните стойности са 1.74 ± 1.213 при преболедувалите и 1.96 ± 1.276 при непреболедувалите. ($U = 2698.000$, $z = -0.990$, $p = 0.322$). Не се регистрираха сигнификантни разлики в двете групи.

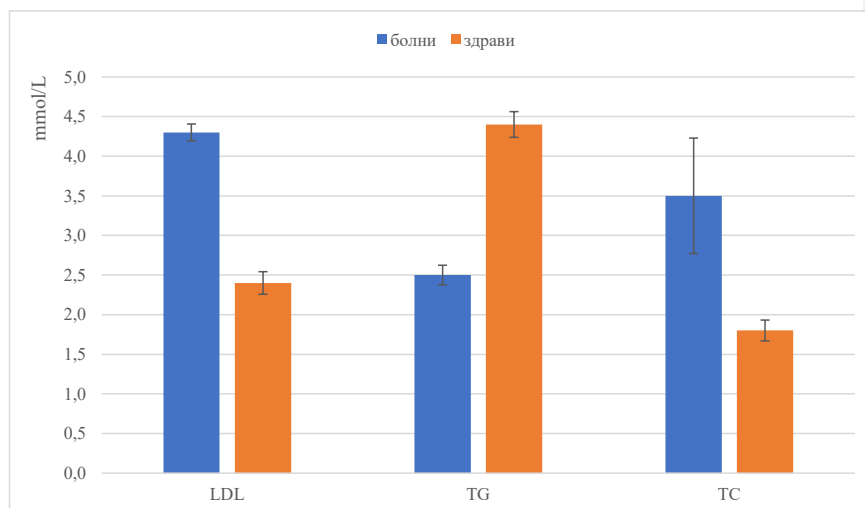
Табл.7 Анализ на липидния профил при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

Липиден профил	Mean $\pm$ SD	Me	Min	Max	IQR
LDL, mmol/L	3.21 $\pm$ 1.068	3.20	0.69	6.14	1.71
болни	3.20 $\pm$ 1.037	3.15	1.15	6.14	1.52
здрави	3.25 $\pm$ 1.124	3.21	0.69	5.72	1.74
TG, mmol/L	1.83 $\pm$ 1.239	1.74	0.48	7.58	0.98
болни	1.74 $\pm$ 1.213	1.46	0.48	7.58	0.79
здрави	1.96 $\pm$ 1.276	1.47	0.63	6.32	1.41
TC, mmol/L	5.85 $\pm$ 5.602	5.27	1.07	54.15	1.58
болни	6.14 $\pm$ 7.138	5.00	1.07	54.15	1.58
здрави	5.40 $\pm$ 1.038	5.56	2.91	7.25	1.76

Коментирал [EHM14]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 2820.000, z = -0.556, p = 0.579 – няма разлика

Коментирал [EHM15]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 2698.000, z = -0.990, p = 0.322 – няма разлика

Коментирал [EHM16]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 2644.000, z = -1.182, p = 0.237 – няма разлика



Фиг. 7 Подгрупов анализ на липидния профил на пациентите с ОКС от проект 1/2021 год

Проведе се сравнителен анализ и на изследваните КФК, КФК-МВ, тропонин.

При изследване на КФК се установиха средни стойности 52.4 ± 402.379 ммол/Л при пациенти с преболедувана COVID-19 нифекция и $263.1 \pm$

462.734 ммол/Л при пациенти с непреболедувана COVID-19 инфекция. (U = 3004.000, z = 0.100, p = 0.921). При изследване на на КФК-МВ съответно средните стойности бяха 34.36 ± 37.817 U/L при преболедувалите и 43.70 ± 75.910 U/L при непреболедувалите COVID-19 инфекция. (U = 3104.000, z = 0.456, p = 0.648). Изследването на високосензитивният Тропонин Т в двете групи показва средни стойности съответно 0.20 ± 0.519 ng/ml при преболедували и 0.11 ± 0.248 ng/ml при непреболедувалите COVID-19 пациенти (U = 3282.000, z = 1.090, p = 0.276). И трите маркера за миокардна увреда не показаха статистически значима разлика в двете групи.

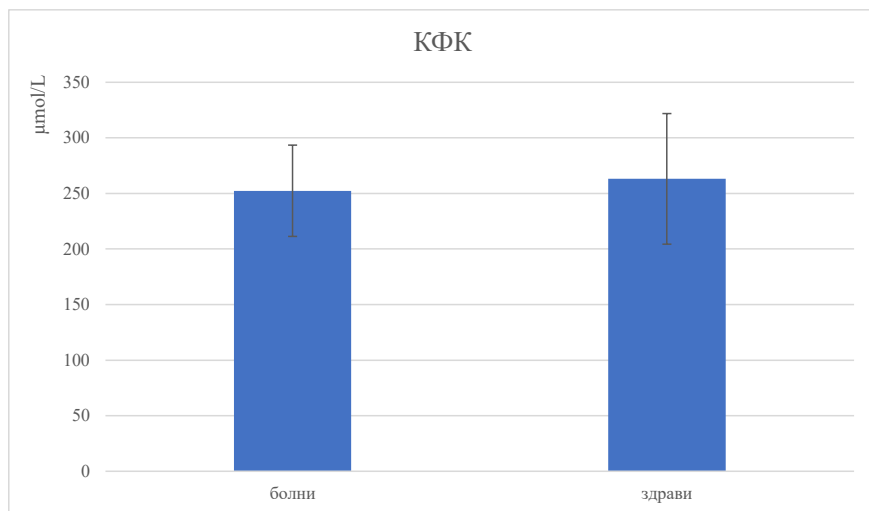
2.9.Изследваха се и калиеви йони от проведената в клиниката йонограма при постъпване на пациентите с установени средни стойности в групата с преболедувана COVID-19 инфекция- 4.32 ± 0.646 ммол/Л и 4.37 ± 0.773 ммол/Л при пациентите с непреболедувана инфекция (U = 2926.000, z = -0.178, p = 0.858)

Табл. 8 Анализ на лабораторните показатели при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

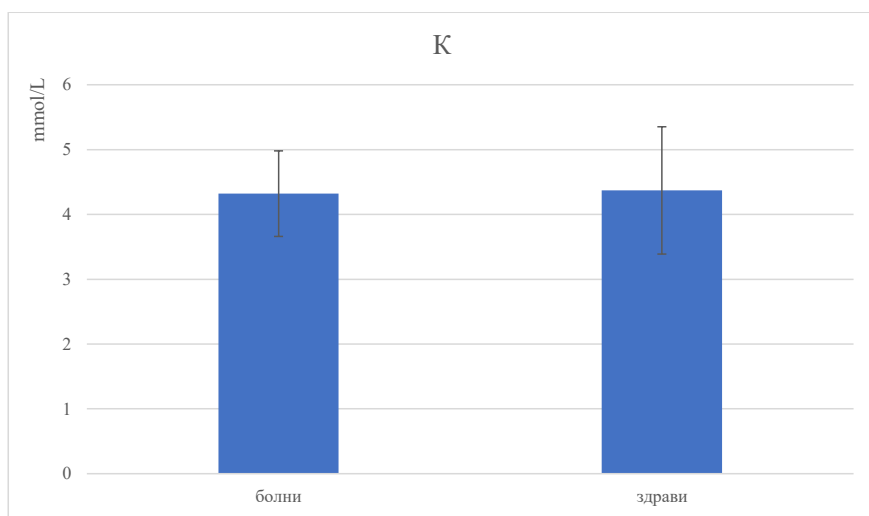
Биохимични показатели	Mean $\pm$ SD	Me	Min	Max	IQR
КФК, $\mu\text{mol/L}$	256.6 $\pm$ 425.667	118.0	34.0	2345.0	125.0
болни	252.4 $\pm$ 402.379	121.0	34.0	2345.0	148.0
здрави	263.1 $\pm$ 462.734	118.0	62.0	2001.0	110.0
К, mmol/L	4.34 $\pm$ 0.697	4.22	3.08	7.60	0.79
болни	4.32 $\pm$ 0.646	4.25	3.08	5.50	0.85
здрави	4.37 $\pm$ 0.773	4.22	3.20	7.60	0.70

Коментирал [EHM17]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 3004.000, z = 0.100, p = 0.921 – няма разлика

Коментирал [EHM18]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 2926.000, z = -0.178, p = 0.858 – няма разлика



Фиг. 8 Подгрупов анализ на КФК при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год



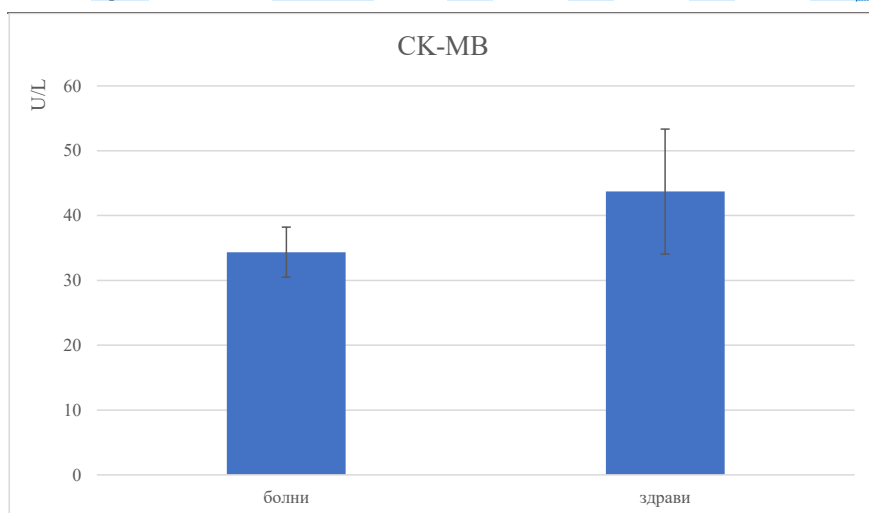
Фиг. 9 Подгрупов анализ на серумен Калий при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год

Табл. 9 Анализ на лабораторните показатели при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

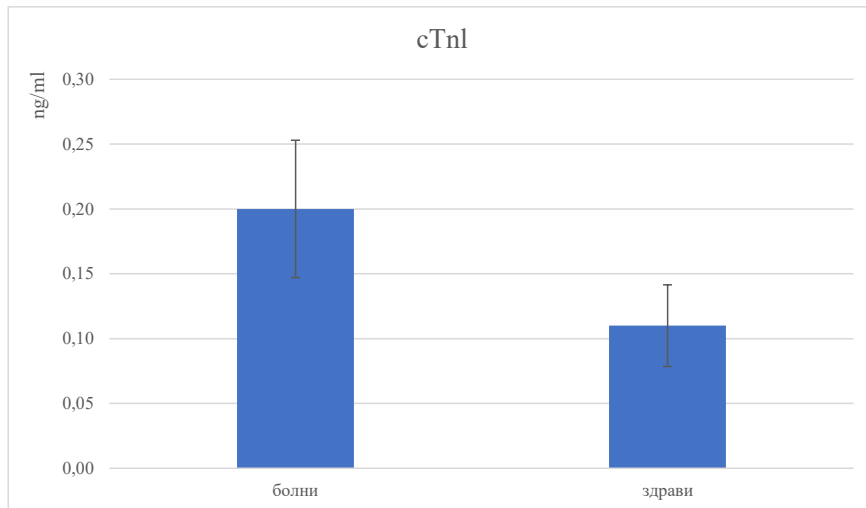
Ензими	Mean $\pm$ SD	Me	Min	Max	IQR
CK-MB, U/L	38.03 $\pm$ 55.903	23.0	10.0	420.0	19.0
болни	34.36 $\pm$ 37.817	22.0	11.0	223.0	19.0
здрави	43.70 $\pm$ 75.910	23.0	10.0	420.0	28.0
cTnl, ng/ml	0.16 $\pm$ 0.434	0.024	0.006	2.980	0.066
болни	0.20 $\pm$ 0.519	0.035	0.006	2.980	0.064
здрави	0.11 $\pm$ 0.248	0.024	0.006	1.230	0.083

Коментирал [EHM19]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 3104.000, z = 0.456, p = 0.648 – няма разлика

Коментирал [EHM20]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 3282.000, z = 1.090, p = 0.276 – няма разлика



Фиг. 10 Подгрупов анализ на серумен КФК-МВ при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год



Фиг. 11 Подгрупов анализ на серумен високоспецифичен тропонин-Т при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год

2.10.Изследвани бяха и стойностите на IL-1 и IL-6 по методът ELISA като предиктори на саркопенията в двете групи.

При изследване на IL-1 в групата от пациенти с преболедувана COVID-19 инфекция средните стойности бяха 2.2 ± 1.293 pg/ml и 0.6 ± 0.442 pg/ml при пациенти с непреболедувана COVID-19 инфекция. ($U = 5628.000$, $z = 9.464$, $p = 0.000$).

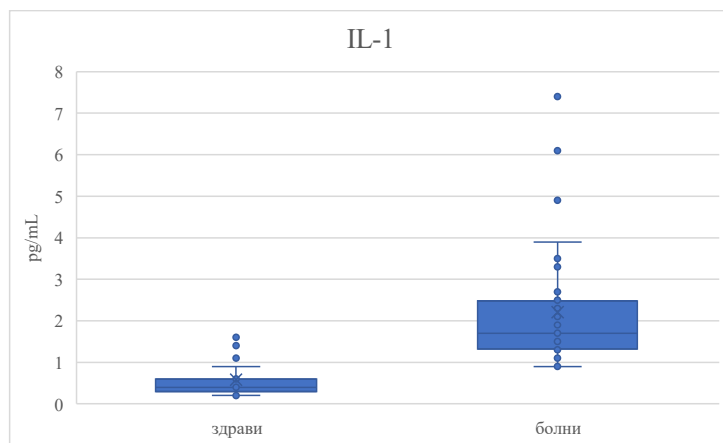
При изследване на IL-6 се установиха средни стойности 10.2 ± 9.792 pg/ml при преболедувалите и 24.0 ± 10.895 pg/ml при непреболедувалите пациенти ($U = 652.000$, $z = -8.277$, $p = 0.000$). И двете изследвания показаха сигнификантна разлика в двете групи.

Табл 10 Анализ на лабораторните показатели за възпаление/саркопения при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

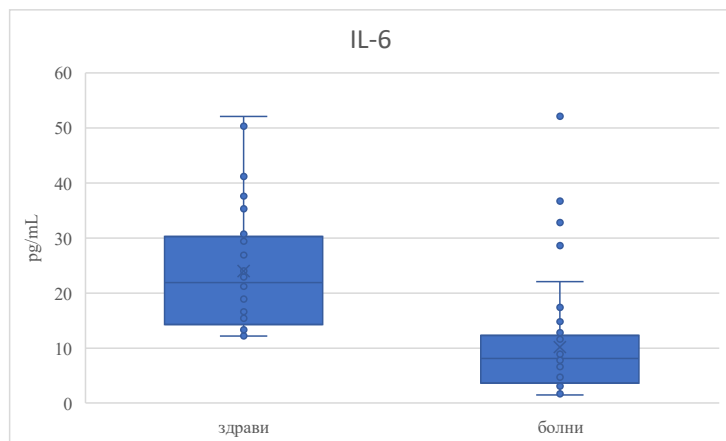
Интерлевкнини	Mean $\pm$ SD	Me	Min	Max	IQR
IL-1, pg/mL	1.6 $\pm$ 1.312	1.4	0.2	7.4	1.6
болни	2.2 $\pm$ 1.293	1.7	0.9	7.4	1.2
здрави	0.6 $\pm$ 0.442	0.4	0.2	1.7	0.3
IL-6, pg/mL	15.6 $\pm$ 12.237	12.5	1.5	52.1	16.7
болни	24.0 $\pm$ 9.792	8.1	1.5	52.1	8.7
здрави	10.2 $\pm$ 10.895	21.9	12.2	52.1	16.0

Коментирал [EHM21]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 5628.000, z = 9.464, p = 0.000 – има разлика

Коментирал [EHM22]: Independent-Samples Mann-Whitney U Test: U = 652.000, z = -8.277, p = 0.000 – има разлика



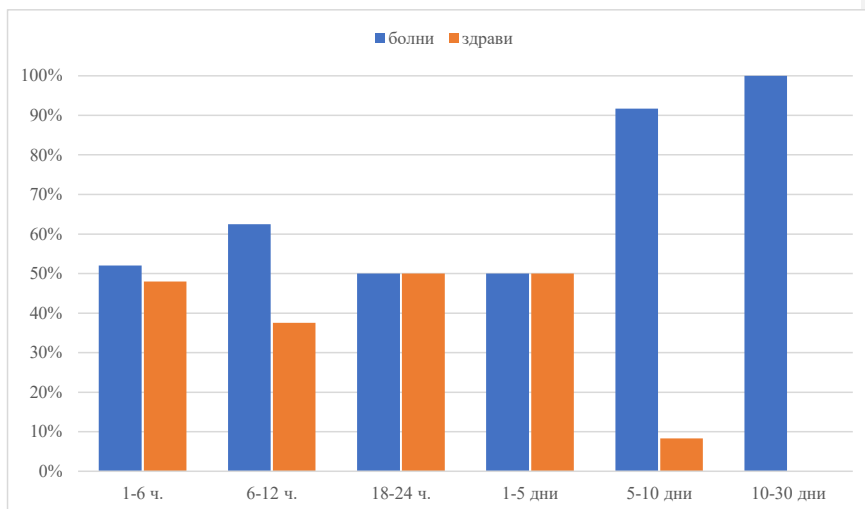
Фиг. 12 Подгрупов анализ на серумен IL-1 при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год



Фиг. 13 Подгрупов анализ на серумен IL-6 при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год

2.11. От подробно снета анамнеза преди постъпване в Клиника по кардиология се сравни времето от първа поява на стенокардната симптоматика до момента на търсене на медицинска помощ.

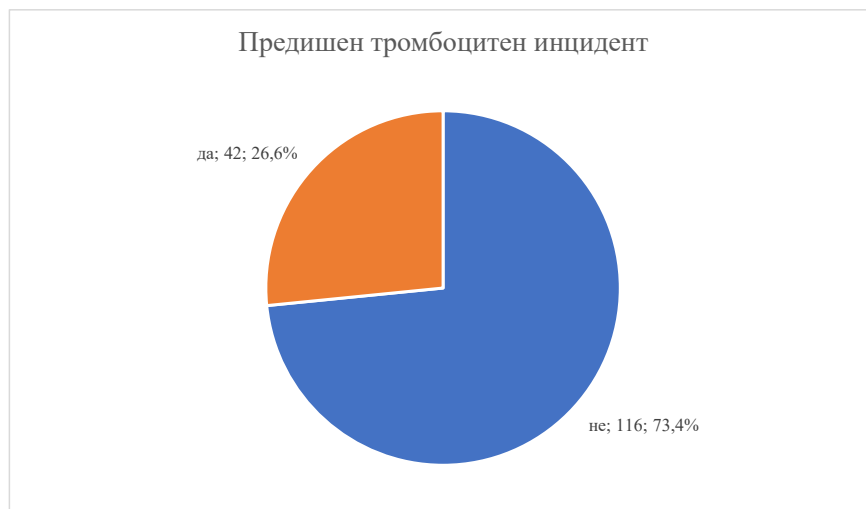
Забелязва се, че до 5-ти ден се наблюдават приблизително равен процент на търсене на медицинската помощ, докато при преминаване от 5-ти до 10-ти ден предимно пациентите с преболедувана или активна COVID-19 инфекция търсят медицинска помощ. ($\chi^2 = 16.667$, $df=1$, $p = 0.000$). След 10-ти ден на симптоматика само пациенти с преболедувана или активна COVID-19 инфекция търсят медицинска помощ.



Фиг. 14 Подгрупов анализ на времето от стенокардна симптоматика до търсене на медицинска помощ при пациентите с ОКС от проект 1/2021 год.

2.12. Последният рисков фактор, който сравнихме при пациентите от двете групи бе анамнестично и документално доказване на предишен исхемичен инцидент. Установи се, че при наличието на исхемичен инцидент не се регистрира сигнификантна разлика в двете групи- I група 22,9% и 32,3% във II група. ($\chi^2=0.095$, $df=1$, $p=0.758$), докато при липсата на исхемичен инцидент се регистрира сигнификантна разлика в полза на групата от пациенти с преболедувана COVID-19 инфекция-

I група- 77,1% и 67,3% във II група. ($\chi^2 = 8.828$, $df=1$, $p = 0.003$)



Фиг. 15 Подгрупов анализ на пациентите с ОКС от проект 1/2021 год. по наличието на предходен исхемичен инцидент

Chi-square test: $\chi^2 = 1.684$, $df=1$, $p = 0.194$ – няма разлика

Табл 11. Анализ на наличието/отсъствието на предишен исхемичен инцидент при пациенти с ОКС от проект 1/2021 год.

Предишен тромбоцитен инцидент	Здрави	Болни	χ^2	df	p-value
Има предишен тромбоцитен инцидент	20 (32.3%)	22 (22.9%)	0.095	1	0.758
Няма предишен тромбоцитен инцидент	42 (67.7%)	74 (77.1%)	8.828	1	0.003
Общо	62 (100%)	96 (100%)	1.684	1	0.194

3. След съгласие на пациентите да бъдат анкетирани по време на пролежаването в Клиника по кардиология се попълни въпросник SARC-F. На пациентите им беше оставено достатъчно време да разберат въпросите, обясни се всеки въпрос по отделно и се попълни анкетата.

От проведеното изследване в групата на пациенти с преболедувана/ активна COVID-19 инфекция се установи, че само 2 пациента (0,2%) имат 0 или 1 точка. В групата от пациенти без преболедувана инфекция 12 човека (19,7%) са с 0 или 1 точка.

С 2 до 4 точки в първата група са 16 пациента(16,8%), докато във втората група те са 34 (49,6%).

С 4 до 6 точки са 49 пациента (51,4%) от пациентите в първа група и 10 човека(17,3%) във втората група.

С повече от 6 точки в I група са 29 пациента(31,6%) и 7 пациента(13,4%) от втората група.

Обсъждане и Заключение:

1. При анализ на пациентите с ОКС по време на COVID-19 пандемията преминали в клиника по кардиология в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ гр. Плевен, показва сходна средна възраст на пациентите с преболедувана/активна COVID-19 инфекция (I група) и групата на пациенти с ОКС и непреболедувана COVID-19 инфекция (II група). Средната възраст и в двете групи (67 год.) съвпада със средната възраст в повечето публикувани проследявания в Европа и Америка.

При разпределение по пол в двете групи отново се наблюдава сходство с превалиране на мъжкият пол (I група-59,8% и II група- 67,7%). Тези резултати показват сходни, средни, стойности на разпределението по пол в публикации от Европа и Япония.

Интересно е разпределението на ОКС по години при пациентите в двете групи. Основният дял на пациентите с ОКС са във възрастта между 65-80 год., като почти всички пациенти с ОКС (86% в I група и 83,1% във II група) са на възраст от 50 до 80 год.

В I група при анализ на наличието на COVID-19 инфекция се установява най-често настъпване на ОКС по време на активна COVID-19 инфекция(32,7%). След преболедуване на инфекцията процентът на ОКС спада до 6 месец, където отново се наблюдава втори пик на ОКС(29,9%).

При анализ на диагнозите на пациентите се установя превалиране на диагноза ИБС.НАП. (I група-76,6% и II група- 68,9%).

Процентите STEMI в двете групи са сходни. Това изследване се различава от повечето публикации и показва наличието на нетипична стенокардна симптоматика при пациентите, която не се свързва със значими промени в ЕКГ.

При изследване на рисковите фактори се установява сигнификатна разлика в наличието на захарен диабет- в I група - 32,7% и във II група - 44,3% ($\chi^2 = 98.685$, $df=1$, $p = 0.000$). Това показва по-малката предиспозиция на този рисков фактор в I група, като това подкрепя част от публикациите цитирани в раздел „Обсъждане“.

При изследване на тютюнопушенето се установяват сходни резултати - I група - 18,7%, а във II група -34,1%. ($\chi^2 = 9.392$, $df=1$, $p = 0.002$, $\Phi = -0.135$). Това изследване отново подкрепя част от публикациите в сходни до нашата страна стандарти на живот.

При анализ на хипертонията и приема на алкохол при пациентите не се наблюдава сигнификатна разлика между двете групи, което е илюстрирано в сравнително голям брой публикации.

Проследихме провеждането на инвазивна диагностика и лечение на пациентите и проверихме броят засегнати коронарни съдове, като при изследването не се установи статистически значима разлика. Въпреки това се наблюдава превалиране на едноклоновата коронарна болест (I група- 66,4% и 52,5% във втора група). Наблюдава се и по-плавно снижаване на процентите при дву-, три- и многоклонова коронарна болест при пациентите от II група.

От така проведенят анализ на пациенти в клиниката се установява сходна демографска характеристика и по-нискорисков профил при пациентите от I група.

2. Сравнихме изследвана група от 158 пациента с ОКС и COVID-19 (I група) и такива с ОКС без COVID-19 инфекция (II група) с групата пациенти изследвана по-горе.

При демографските характеристики се запазиха закономерностите цитирани по-горе с превалиране на мъжкия пол и средната възраст- I група 67,7 год и 64,6 години във II група.

При изследване на рисковите фактори не се установи различие при наличието на фамилна анамнеза при наличие на гранични стойности на $p=0,057$.

При наличието на захарен диабет отново няма сигнификантна разлика между двете групи.

При наличието и тежестта на артериалната хипертония се наблюдава превалиране на ХСБ 2 степен в I група спрямо II група и превалиране на ХСБ 3 степен във II група, спрямо I група.

При употребата на алкохол се наблюдава сигнификантна разлика с превалиране приема на алкохол в I група -16,7% и 9,7% във II група ($p=0,033$)

При изчисляване на BMI не се наблюдаваха различия в двете групи.

От проведенния анализ на рисковите фактори се наблюдават почти сходни рискови профили с по-лека степен хипертония в група I, но с по-голям дял на пациенти със системна употреба на алкохол.

При проведена 2РЕхоКГ с цел установяване на помпената функция на лява камера не се установиха сигнификантни различия в двете групи. Резултатите са сходни с повечето проведени публикации.

Проведеното сравнение на лабораторните показатели не показва сигнификантна разлика в липидният профил при двете групи.

При измесване на маркери за миокардна увреда и йонограма отново не се регистрираха сигнификантни различия в двете групи.

Затова бе поставено за цел да се проследи наличието на саркопения като вероятна причина за ОКС.

Изследваните IL-1 и IL-6 показаха сигнификантни различия в двете групи- IL-1 в I група 2.2 ± 1.293 pg/ml и 0.6 ± 0.442 pg/ml при II група. ($U = 5628.000$, $z = 9.464$, $p = 0.000$).

IL-6 в I група 10.2 ± 9.792 pg/ml и 24.0 ± 10.895 pg/ml II група. ($U = 652.000$, $z = -8.277$, $p = 0.000$). Това показва наличието на възпаление и повишен риск при пациенти от I група, подкрепено от няколко големи проследявания в различни държави.

При пациентите се проследи и времето от поява на симптомите до търсене на медицинска помощ като се установи, че до 5-ти ден няма сигнификантна разлика между двете група, но след 5-ти ден на симптомите преобладава I група. Това е показано в няколко публикации и обяснено с наложеният страх в пациентите.

Последно е разгледано наличието на предишен исхемичен инцидент, като се установява сигнификантна разлика при липсата на предишен исхемичен инцидент с превалиране на I група. Това показва новопоявило се събитие при пациентите, за което няма достатъчно публикувана световна информация.

ИЗВОДИ:

1. Проучването се базира върху 2 групи пациенти:
 - група от 515 пациента пролежали в клиника по кардиология в УМБАЛ „Георги Странски“ с проведено интервенционално лечение
 - група от 158 пациента разделени в две подгрупи подобно на описаната по-горе кохорта пациенти
2. Няма разлика в двете групи по отношение на средната възраст на пациентите – 67 год. и превалиране на мъжкия пол
3. Фамилната обремененост е по-рядка при пациентите с преболедувана/активна COVID-19 инфекция
4. ЗД тип 2, тютюнопушенето е по-чест в контролната група- 44,3%.
5. ХСБ и консумацията на алкохол няма статистически достоверна разлика в двете групи
6. Има два пика от времето на изява на COVID-19 до момента на реализиране на исхемичен инцидент - първи по време на активна COVID-19 инфекция- 32,7% и вторият пик- 6 месеца след преболедувана COVID-19 инфекция- 29,9%.
7. Основната приемна диагноза при пациентите в това проследяване е ИБС.НАП- 76,6% и 68,9%.
8. В групите формирани по-късно в проекта, процентът пушачи е по-висок в сравнение с кохорта от 515 пациента.
9. Мускулна сила и наличието на саркопения според от SARC-F въпросника е по-редуцирана в групата на пациенти с активна/преболедувана COVID-19 инфекция, в сравнение с контролната група.

10.Стойностите на IL-1 са достоверно по-високи в групата с активна/преболедувана COVID-19 инфекция в сравнение с контролната група.

11.Стойностите на IL-6 са статистически достоверно по-високи в контролната група в сравнение с групата с активна/преболедувана COVID-19 инфекция.

12.В контролната група наличието на предишен исхемичен инцидент се установява по-често в сравнение с групата с активна/преболедувана COVID-19 инфекция.

НАУЧНИ ПРИНОСИ

Научно-теоретични

1. За първи път в България е описан рисковият профил на пациентите с активна/преболедувана COVID-19 инфекция-оригинален
2. Установи се специфична констелация в стойностите на IL-1 и IL-6 като възможност за предиктор на появата на ОКС при пациентите с активна/преболедувана COVID-19 инфекция-оригинален

Научно -практически

1. Установени са два пика за реализиране на ОКС – при активна COVID-19 инфекция и 6-месеца след нея. След това се наблюдава тенденция към намаляване на вероятността за ОКС-оригинален
2. Установи се наличието на по-нисък риск при пациентите с активна/преболедувана COVID-19 инфекция при изследвани основните големи рискови фактори-оригинален.
3. Установи се ,че времето от поява на стенокардна симптоматика до търсене на лекарска помощ при КОВИД-19 се удължава-потвърдителен.
4. Основна диагноза ИБС.НАП като водеща при пациентите с активна/преболедувана COVID-19 инфекция-оригинален
5. Установи се наличие на саркопениа при по-голяма част от пациентите с активна/преболедувана COVID-19 инфекция-потвърдителен