

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“**

**КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

**д-р Александър Атанасов Гарев**

**Оценка и проследяване на пациенти след каротиден стент**

# **АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**За присъждане на образователна и научна степен „доктор“**

**Научна специалност - Неврология**

**Научни ръководители:**

**Проф. д-р Юлия Петрова, дмн**

**Проф. д-р Николай Рунев, дм**

**София 2023**

Дисертационният труд е с 125 стандартни машинописни страници, съдържа 20 таблици и 15 фигури. Литературната справка съдържа 202 заглавия.

Изследванията, свързани с дисертацията, са извършени в Клиника по кардиология, Клиника по неврология и Клиника по пропедевтика на вътрешните болести към УМБАЛ „Александровска“, гр. София.

Дисертантът е лекар, специалист по кардиология и асистент в КПВБ към УМБАЛ „Александровска“, МУ – София.

#### **Научно жури:**

1. Проф. д-р Емил Иванов Манов, дм – вътрешен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на Медицински факултет при МУ – София.
2. Проф. д-р Евгения Василева Русчева, дмн – вътрешен член за МУ – София, Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ – София.
3. Проф. д-р Иван Томов Груев, дм – външен член за МУ – София, НМТБ „Цар Борис III“.
4. Проф. д-р Милена Станева Станева, дм – външен член за МУ – София, Аджибадем Сити Клиника УМБАЛ „Токуда“.
5. Доц. д-р Олга Генадиева Григорова – Върбанова, дм – външен член за МУ – София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ – София.

#### **Резервни членове:**

1. Доц. д-р Стефан Найденов Найденов, дм – вътрешен резервен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на Медицински факултет при МУ – София, който става редовен при отсъствие на вътрешен титуляр на настоящата заповед.
2. Проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, дмн – външен резервен член за МУ – София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Медицински факултет при МУ – София, който става редовен при отсъствие на титуляр на настоящата заповед – външен за МУ – София член на журито.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 29 Юни 2023 г.

# Съдържание

Въведение.....	5
Цел.....	7
Задачи.....	8
Материали и методи .....	9
Резултати.....	11
Обсъждане.....	49
Изводи.....	65
Приноси.....	67
Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд.....	69

**Най – често използвани съкращения:**

КАБ – каротидна артериална болест

НСУ – Хомоцистеин

ADMA – асиметричен диметил – аргинин

VB12 – витамин B12

МАСЕ – големи неблагоприятни сърдечно – съдови събития

ИБС – исхемична болест на сърцето

ОМИ – остър миокарден инфаркт

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт

ХАНК – хронична артериална недостатъчност на крайниците

АХ – артериална хипертония

ЗД 2 – захарен диабет тип 2

## Въведение

Независимо от значителното подобрение в първичната и вторична превенция през последните десетилетия, мозъчният инсулт остава сериозен проблем в световен мащаб. В началото на 21 век честотата на инсултите в Европа варира от 95 до 290/100 000 годишно, с едномесечна смъртност от 13 до 35 % . Около 1.1 милиона жители на стария континент страдат от това състояние или от неговите последици всяка година, като исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е причина за около 80 % от случаите. Очаква се до 2025 г около 1.5 милиона европейци всяка година да реализират ИМИ. Освен пряката опасност за живота им голяма част от тях ще пострадат и от последиците – 33 % от тях ще бъдат рехоспитализирани, от 7 до 23 % ще развият деменция, от 35 до 47 % - когнитивни нарушения, от 30 до 50 % - депресия и умора, като всичко това води до драстичен спад в качеството на живот.

Тези данни ясно показват, че екстракраниалната мозъчно - съдова болест е една от най – важните причини за инвалидизиране и смърт в световен мащаб и нейното лечение се базира на задълбочени клинични и терапевтични стратегии.

В днешно време е доказано, че атеросклерозата представлява хронично системно възпалително заболяване с бавна прогресия, но началото на разбирането на каротидната стеноза като заболяване с атеросклеротична генеза и причина за ИМИ става известно за пръв път през началото на двадесети век. През 1905 г Hunt et Chiari откриват тромбози на каротидните артерии при няколко дисекции, поради което изтъкват хипотезата, че причина за смъртта може да е емболизация, дължаща се на откъснат фрагмент от тромба. През 1914 г Hunt публикува доклад, описващ четири от двадесет изследвани пациенти, представящи се с хемиплегия и липса, или изменение на каротидните пулсации при физикален преглед. Въпреки детайлното описание на случаите и явната връзка между тях, едва през 1951 г Fisher публикува осем случая на пациенти с оклузии на каротидни артерии и асоциирана хемиплегия. По – късно Fisher

продължава своето проучване и доказва чрез инвазивна ангиография и в някои случаи с аутопсия, че не се намира друга интракраниална причина или съдови лезии, освен оклузиите на каротидните артерии, които да обяснят неврологичните събития. Впоследствие се установява мултимодалната природа на атеросклерозата, причинена както от ендогенни, така и от екзогенни фактори (към ендогенните можем да причислим някои възпалителни модулатори, коагулационни фактори и биологично активни вещества, кодирани от определена генотипна експресия. По това време се доказва и така наречената „субклинична“ форма на атеросклеротичния процес – при асимптомни пациенти болестният процес персистира, увреждайки различни органи и системи – възникване на мозъчно – съдова болест с последващо засягане на екстра – краниалните съдове, исхемична болест на сърцето, или периферна артериална болест. През следващите години връзката между каротидната патология и появата на ИМИ става добре известна и с развитие на технологиите, внедряването на ултразвук в медицината и откриването на нови лабораторни маркери за мозъчна циркулация (хомоцистеин, В12, асиметричен диметил – аргинин (ADMA), S100B протеин) стават възможни първичната и вторична превенция на ИМИ и свързаните с него неврологични усложнения. Това буди голям клиничен и научен интерес, тъй като чрез тези маркери и доплер – сонографията на екстракраниалните съдове не само се установява наличието на стеноза, но и се оценява цялостният риск и прогресията на атеросклеротичната плака. Това е важно, тъй като взети навреме фармакологични и интервенционални мерки могат да намалят драстично честотата на неблагоприятни сърдечно – съдови събития, включващи рехоспитализации, смъртност и поява на сърдечно - съдови инциденти при пациенти с каротидна артериална болест, както и да подобрят качеството на живот при тези пациенти.

## Цел

Да се анализира прогностичната роля на рисковите фактори, коморбидностите и нивата на специфичните биомаркери: асиметричен диметиларгинин (ADMA), хомоцистеин и витамин В12 за развитие на неблагоприятни сърдечно – съдови събития (исхемичен мозъчен инсулт, микарден инфаркт, рехоспитализации и смъртност) при пациенти с каротидна артериална болест след стентиране.

## Задачи

1. Да се анализират демографските показатели, честотата на основните рискови фактори и на съпътстващите сърдечно – съдови заболявания (ИБС, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, периферна артериална болест) при пациенти с каротидна артериална болест.
2. Да се проследят пациентите със сигнификантна каротидна артериална болест и  
  
стентирание за неблагоприятни сърдечно – съдови събития – мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, рехоспитализации и смъртност.
3. Да се направи количествена оценка на специфичните биомаркери – ADMA, HCY, VitB12 при пациенти със сигнификантна каротидна болест спрямо здрави контроли.
4. Да се потърсят cut – off – стойности на изследваните биомаркери, специфични за българска популация.
5. Да се потърсят прогностични модели, включващи рискови фактори, коморбидности и биомаркери, за настъпване на големи неблагоприятни сърдечно – съдови събития при пациенти със сигнификантна каротидна болест след стентирание.

## Материали и методи

Изследвани са 98 пациенти със значима каротидна артериална болест на средна възраст 67,46 години, хоспитализирани в Клиника по кардиология на УМБАЛ „Александровска” в периода 2014 – 2020 г. От изследваните пациенти 24 (25 %) са жени, 74 (75 %) мъже. При 84 е имплантиран каротиден стент, а 14 са преценени за консервативно лечение (без интервенционална процедура със стентирание). Те са разделени на две групи в зависимост от това дали имат преживян инсулт, или не (56 с и 52 без преживян мозъчен инсулт). Всички пациенти с КАБ имат симптоматични прояви на заболяването, а тези с интервенция са имали високостепенна стеноза на едната или двете вътрешни каротидни артерии. Анализирани са основните рискови фактори в изследваната популация - артериална хипертония (АХ), дислипидемия, затлъстяване, захарен диабет тип 2 (ЗД) и тютюнопушене, както и съпътстваща (ако има такава) сърдечно - съдова патология: периферна артериална болест (ПАБ), както и исхемична болест на сърцето (ИБС), с или без интервенции. Допълнителните данни за всички пациенти са получени чрез телефонен контакт, или от болничната информационна база.

След подписване на информирано съгласие на 31 пациенти взехме кръвни проби за биомаркери: асиметричен диметиларгинин (ADMA), хомоцистеин (НСУ) и витамин В12. За средно 6,1 години пациентите от цялата група бяха проследени за появата на MACE - повторни хоспитализации, смъртност, поява на инсулт/миокарден инфаркт (МИ), както и последващи интервенции/оперативни процедури на сърдечно - съдовата система.

За оценка на разликите в качествените променливи са използвани непараметрични методи (Chi – квадрат тест), а за количествените параметри – ANOVA. За оценка на корелациите между появата на MACE и нивата на ADMA, НСУ, витамин В12, както и на тяхната прогностичност, са използвани единични и многовариантни Cox – регресионни анализи. Приложен е ROC анализ за

определяне на cut-off стойности на изследваните маркери и оценка на чувствителността и специфичността на теста.

# Резултати

Изследвайки цялата група, започнахме оценка на възрастово – половата характеристика [Таблица 1, 2, 3]:

Таб. 1, 2, 3: Възрастово – полова характеристика на изследваната популация:

*Таб.1:*

Пол	N	Mean	SD	Min	Max
Мъже	73	68,84	8,67	50,00	87,00
Жени	25	63,44	12,33	38,00	83,00
Общо	98	67,46	9,95	38,00	87,00

Таб.2

:

пол	N	%
Мъже	73	74,5
Жени	25	25,5
Общо	98	100,0

Таб.3:

Възрастова група	N	%
≤ 65 години	38	38,8
> 65 години	60	61,2
Общо	98	100,0

Честотата на рисковите фактори в цялата изследвана популация е както следва: 78.4 % имат артериална хипертония, 58..8 % дислипидемия, 30.9 % са пушачи, 20.6 % са със ЗД тип 2, 16.5 % са със затлъстяване [Фигура 1].

Фиг 1: Честотата на рисковите фактори в цялата изследвана група:



Направихме разпределение на рисковите фактори по пол и години [Таблица 4 и 5]:

Таб. 4: Разпределение на рисковите фактори по пол:

Показател			Мъже	Жени	Общо	$\chi^2$	Df	P
артериална хипертония	Не	N	15	6	21	0.11	1	0.740
		%	20,8%	24,0%	21,6%			
	Да	N	57	19	76			
		%	79,2%	76,0%	78,4%			
дислипидемия	Не	N	27	13	40	1.61	1	0.204
		%	37,5%	52,0%	41,2%			

	Да	N	45	12	57			
		%	62,5%	48,0%	58,8%			
обезитет	Не	N	58	23	81	1.77	1	0.184
		%	80,6%	92,0%	83,5%			
	Да	N	14	2	16			
		%	19,4%	8,0%	16,5%			
диабет	Не	N	55	22	77	1.53	1	0.216
		%	76,4%	88,0%	79,4%			
	Да	N	17	3	20			
		%	23,6%	12,0%	20,6%			
тютюнопушене	Не	N	47	20	67	1.88	1	0.170
		%	65,3%	80,0%	69,1%			
	Да	N	25	5	30			
		%	34,7%	20,0%	30,9%			

Таб. 5: Разпределение на рисковите фактори по възраст:

Показател			≤ 65 години	> 65 години	Общо	χ <sup>2</sup>	df	P
артериална хипертония	Не	N	12	9	21	3.63	1	0.057
		%	31,6%	15,3%	21,6%			
	Да	N	26	50	76			
		%	68,4%	84,7%	78,4%			
дислипидемия	Не	N	16	24	40	0.02	1	0.889
		%	42,1%	40,7%	41,2%			
	Да	N	22	35	57			
		%	57,9%	59,3%	58,8%			

обезитет	Не	N	32	49	81	0.02	1	0.081
		%	84,2%	83,1%	83,5%			
	Да	N	6	10	16			
		%	15,8%	16,9%	16,5%			
диабет	Не	N	29	48	77	0.36	1	0.549
		%	76,3%	81,4%	79,4%			
	Да	N	9	11	20			
		%	23,7%	18,6%	20,6%			
тютюнопушене	Не	N	23	44	67	2.14	1	0.144
		%	60,5%	74,6%	69,1%			
	Да	N	15	15	30			
		%	39,5%	25,4%	30,9%			

От всички изследвани пациенти (с или без коронарен стент), по отношение на рисковия профил, установихме следното: при мъжете честотата на дислипидемия е по-висока (62,5 %) в сравнение с жените (48,0 %), както и затлъстяването (19,4 % спрямо 8 %), но за МАСЕ полът не е статистически значим РФ.

Пациентите на възраст > 65 години имат по – висока честота на артериална хипертония, дислипидемия, обезитет, захарен диабет тип 2 и тютюнопушене в сравнение с тези под 65 години. По отношение на възрастта пациентите над 69,5 години са с повишен риск от МАСЕ (чувствителност 61 %, специфичност 73 % AUC 0,63,  $p < 0,05$ ).

Пациентите с преживян ИМИ и ОМИ са съответно 50.5 % и 12.4 %

[Фигура 2, 3]:

Фиг. 2: Процентно съотношение на пациентите с преживян ИМИ в изследваната популация:

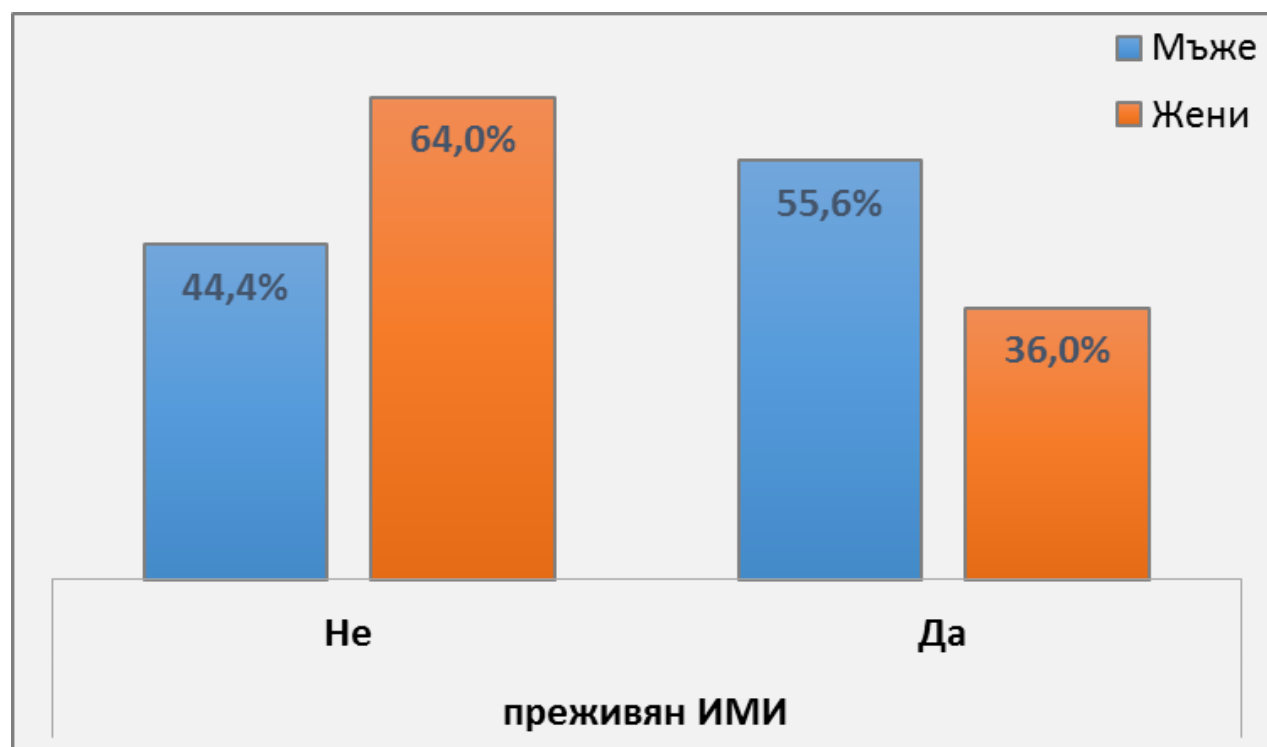


Фиг. 3: Процентно съотношение на пациентите с преживян ОМИ в изследваната популация:

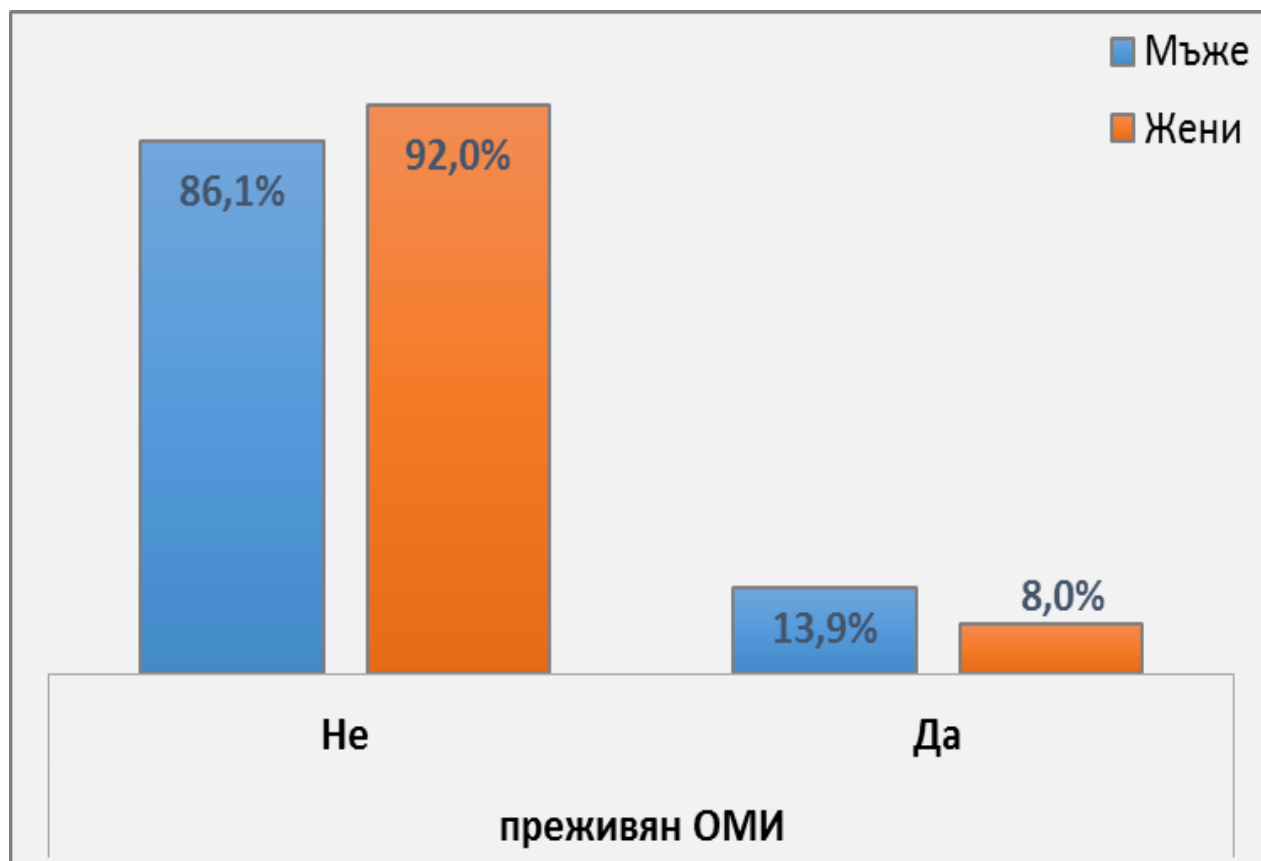


Разделихме пациентите с преживян ИМИ и ОМИ съответно спрямо пол  
[Фиг. 4 и 5]:

Фиг. 4: Процентно съотношение на пациентите с преживян ИМИ спрямо пол:



Фиг. 5: Процентно съотношение на пациентите с преживян ОМИ спрямо пол:



Таб. 6: Сравнителен анализ на пациентите с преживян ИМИ и ОМИ под и над 65 години:

Показател			≤ 65 години	> 65 години	Общо	χ <sup>2</sup>	Df	p
преживян ИМИ	Не	N	19	29	48	0,01	1	0,935
		%	50,0%	49,2%	49,5%			
	Да	N	19	30	49			
		%	50,0%	50,8%	50,5%			
преживян ОМИ	Не	N	35	50	85	1,16	1	0,283
		%	92,1%	84,7%	87,6%			
	Да	N	3	9	12			
		%	7,9%	15,3%	12,4%			

Изследвахме и процентно частта от пациенти в общата популация с преминали коронарни и периферни интервенции, както и тези с ХАНК [Фигура 6,7, 8]:

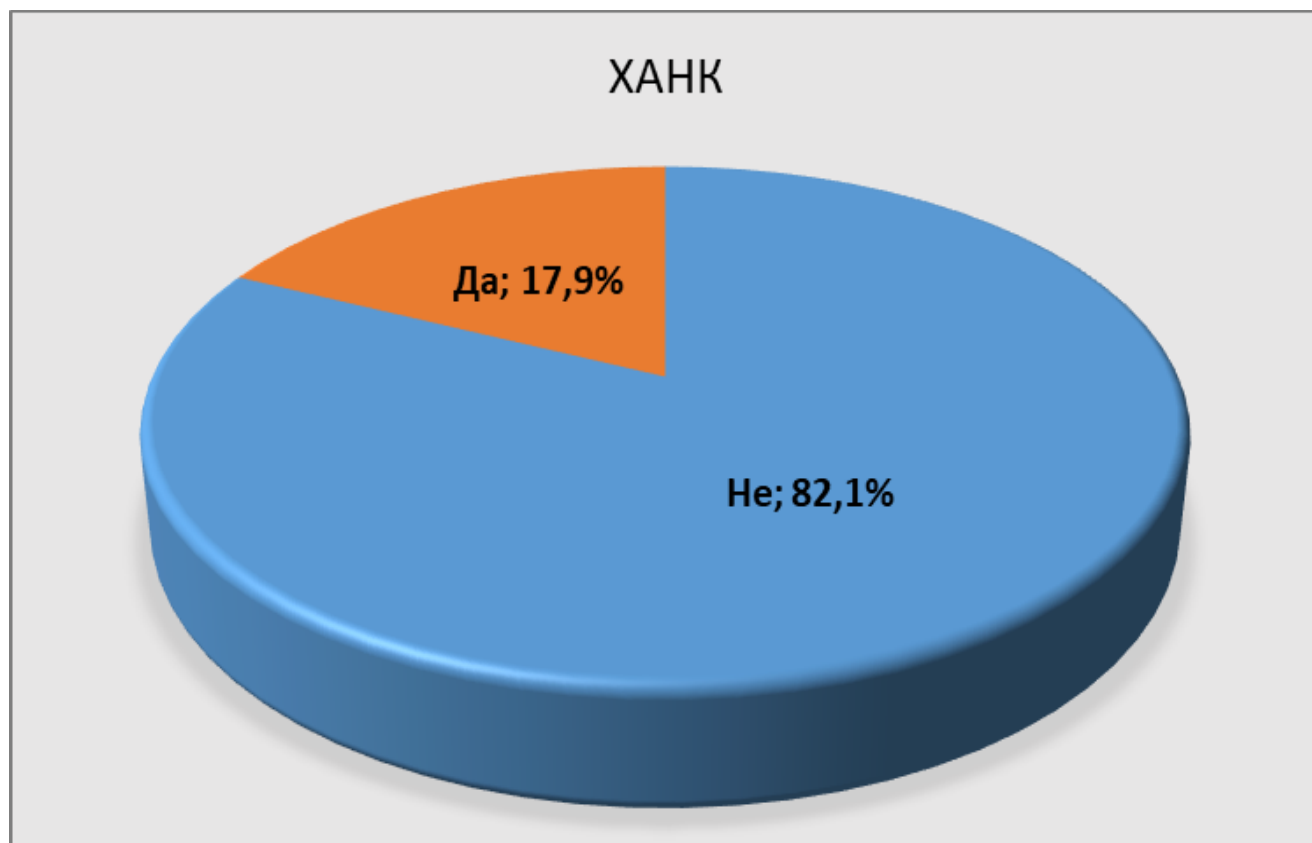
Фиг. 5: Процентно съотношение на пациентите с КАБ, претърпели коронарни интервенции:



Фиг. 6: Процентно съотношение на пациентите с КАБ, претърпели периферни интервенции:



Фиг. 7: Процентно съотношение на пациентите с КАБ, които имат и ХАНК:



Пациентите с инсулт имат значително по-висока честота на АХ (87,1 %,  $p < 0,009$ ), ЗД тип 2 (29,0 %  $p < 0,028$ ) и тютюнопушене (38,7 %,  $p < 0,042$ ) в сравнение с тези без инсулт. Процентите на дислипидемия и затлъстяване не показват статистически значими разлики между тези две изследвани групи. [Таблица. 7].

Таб. 7: Сравнителен анализ на рисковите фактори при пациенти с и без мозъчен инсулт:

Рискови фактори			Мозъчен инсулт		Общо	X <sup>2</sup>	Df	P
			Не	Да				
АХ	Не	N	15	4	19	6,78	1	0,009
		%	41,7%	12,9%	28,4%			
	Да	N	21	27	48			
		%	58,3%	87,1%	71,6%			
Дислипидемия	Не	N	22	12	34	3,34	1	0,067
		%	61,1%	38,7%	50,7%			
	Да	N	14	19	33			
		%	38,9%	61,3%	49,3%			
Затлъстяване	Не	N	33	25	58	1,74	1	0,187
		%	91,7%	80,6%	86,6%			
	Да	N	3	6	9			
		%	8,3%	19,4%	13,4%			
ЗД	Не	N	33	22	55	4,85	1	0,028
		%	91,7%	71,0%	82,1%			
	Да	N	3	9	12			
		%	8,3%	29,0%	17,9%			
Тютюнопушене	Не	N	30	19	49	4,12	1	0,042
		%	83,3%	61,3%	73,1%			
	Да	N	6	12	18			
		%	16,7%	38,7%	26,9%			

Регресионният анализ показва, че АН е най-значимият рисков фактор за възникване на инсулт (OR 3.99,  $p < 0.04$ ).  $X^2 = 4.65$ . За оценка на факторната зависимост използвахме многофакторна бинарна логистична регресия. Резултатите са представени в [Таблица 8]:

Таб.8: Многофакторна бинарна логистична регресия на рисковите фактори при пациенти с ИМИ:

Показател	PE	SE	OR	95% CI		P
артериална хипертония	1.386	0.654	3.99	1.109	14.421	0.034
дислипидемия	0.118	0.502	1.126	0.421	3.012	0.813
диабет	1.132	0.635	3.102	0.894	10.762	0.074
тютюнопушене	0.801	0.520	2.227	0.803	6.175	0.124

PE - parameter estimate; SE - standard error; OR - odds ratio; CI - confidence interval.

Проведохме и анализ на факторите за преживян ОМИ и ХАНК при цялата популация. Самостоятелно не идентифицирахме статистически значими фактори [Таблица 9 и 10].

Таб. 9: Анализ на рисковите фактори при пациенти с преживян ОМИ:

Chi-square test

Показател			преживян ОМИ		Общо	P
			Не	Да		
артериална хипертония	Не	N	21	0	21	0,052
		%	24,7%	0,0%	21,6%	
	Да	N	64	12	76	
		%	75,3%	100,0%	78,4%	
дислипидемия	Не	N	36	4	40	0,552
		%	42,4%	33,3%	41,2%	
	Да	N	49	8	57	
		%	57,6%	66,7%	58,8%	
обезитет	Не	N	71	10	81	0,986
		%	83,5%	83,3%	83,5%	
	Да	N	14	2	16	
		%	16,5%	16,7%	16,5%	
диабет	Не	N	67	10	77	0,718
		%	78,8%	83,3%	79,4%	
	Да	N	18	2	20	
		%	21,2%	16,7%	20,6%	
тютюнопушене	Не	N	59	8	67	0,847
		%	69,4%	66,7%	69,1%	
	Да	N	26	4	30	

		%	30,6%	33,3%	30,9%	
--	--	---	-------	-------	-------	--

Таб. 10: Анализ на рисковите фактори при всички пациенти с ХАНК:

Chi-square test

Показател			ХАНК		Общо	P
			Не	Да		
артериална хипертония	Не	N	19	2	21	0,229
		%	24,1%	11,1%	21,6%	
	Да	N	60	16	76	
		%	75,9%	88,9%	78,4%	
дислипидемия	Не	N	34	6	40	0,450
		%	43,0%	33,3%	41,2%	
	Да	N	45	12	57	
		%	57,0%	66,7%	58,8%	
обезитет	Не	N	64	17	81	0,166
		%	81,0%	94,4%	83,5%	
	Да	N	15	1	16	
		%	19,0%	5,6%	16,5%	
диабет	Не	N	63	14	77	0,852
		%	79,7%	77,8%	79,4%	
	Да	N	16	4	20	
		%	20,3%	22,2%	20,6%	
тютюнопушене	Не	N	58	9	67	0,052
		%	73,4%	50,0%	69,1%	
	Да	N	21	9	30	
		%	26,6%	50,0%	30,9%	

По отношение на рисковите фактори самостоятелно при всички стентирани пациенти не открихме статистическа значимост за настъпване на рехоспитализации. По отношение на смъртността, обаче, имаме потенциални статистически значими фактори: предходен инсулт ( $p < 0.017$ ) и МИ ( $p < 0.047$ ), като наличието на инсулт повишава риска от смърт почти 4 пъти ( $OR=3.765$ ).[Таблица 11 и 12]:

Таб. 11: Множествен регресионен анализ по отношение на рисков фактори, пол и възраст.

Показател			рехоспитализации относно ССС		Общо	$\chi^2$	Df	P
			Не	Да				
Пол	Мъже	N	30	27	57	0,449	1	0,503
		%	68,2%	75,0%	71,3%			
	Жени	N	14	9	23			
		%	31,8%	25,0%	28,8%			
Възрастова група	≤ 65 години	N	19	14	33	0,151	1	0,698
		%	43,2%	38,9%	41,3%			
	> 65 години	N	25	22	47			
		%	56,8%	61,1%	58,8%			
преживян ИМИ	Не	N	21	17	38	0,002	1	0,964
		%	47,7%	47,2%	47,5%			
	Да	N	23	19	42			
		%	52,3%	52,8%	52,5%			
преживян ОМИ	Не	N	39	31	70	0,115	1	0,734
		%	88,6%	86,1%	87,5%			
	Да	N	5	5	10			
		%	11,4%	13,9%	12,5%			
ХАНК	Не	N	36	29	65	0,021	1	0,886
		%	81,8%	80,6%	81,3%			
	Да	N	8	7	15			
		%	18,2%	19,4%	18,8%			
артериална	Не	N	8	10	18	1,046	1	0,307

гипертония		%	18,2%	27,8%	22,5%			
	Да	N	36	26	62			
		%	81,8%	72,2%	77,5%			
дислипидемия	Не	N	18	17	35	0,321	1	0,571
		%	40,9%	47,2%	43,8%			
	Да	N	26	19	45			
		%	59,1%	52,8%	56,3%			
ожирение	Не	N	37	32	69	0,384	1	0,535
		%	84,1%	88,9%	86,3%			
	Да	N	7	4	11			
		%	15,9%	11,1%	13,8%			
диабет	Не	N	33	30	63	0,822	1	0,365
		%	75,0%	83,3%	78,8%			
	Да	N	11	6	17			
		%	25,0%	16,7%	21,3%			
курение	Не	N	31	26	57	0,03	1	0,862
		%	70,5%	72,2%	71,3%			
	Да	N	13	10	23			
		%	29,5%	27,8%	28,8%			

Таб. 12: Анализ на пол, възраст, рискови фактори и коморбидности по отношение на смъртност:

Показател			Починал		Общо	$\chi^2$	df	P
			Не	Да				
Пол	Мъже	N	42	16	58	0,921	1	0,337
		%	68,9%	80,0%	71,6%			
	Жени	N	19	4	23			
		%	31,1%	20,0%	28,4%			
Възрастова група	≤ 65 години	N	28	5	33	2,726	1	0,099
		%	45,9%	25,0%	40,7%			
	> 65 години	N	33	15	48			
		%	54,1%	75,0%	59,3%			
преживян ИМИ	Не	N	34	5	39	5,7	1	0,017
		%	55,7%	25,0%	48,1%			
	Да	N	27	15	42			
		%	44,3%	75,0%	51,9%			
преживян ОМИ	Не	N	56	15	71	3,93	1	0,047
		%	91,8%	75,0%	87,7%			
	Да	N	5	5	10			
		%	8,2%	25,0%	12,3%			
ХАНК	Не	N	47	18	65	1,594	1	0,207
		%	77,0%	90,0%	80,2%			
	Да	N	14	2	16			
		%	23,0%	10,0%	19,8%			
артериална	Не	N	14	4	18	0,076	1	0,783

гипертония		%	23,0%	20,0%	22,2%			
	Да	N	47	16	63			
		%	77,0%	80,0%	77,8%			
дислипидемия	Не	N	27	9	36	0,003	1	0,954
		%	44,3%	45,0%	44,4%			
	Да	N	34	11	45			
		%	55,7%	55,0%	55,6%			
ожирение	Не	N	52	18	70	0,29	1	0,590
		%	85,2%	90,0%	86,4%			
	Да	N	9	2	11			
		%	14,8%	10,0%	13,6%			
Диабет	Не	N	49	15	64	0,258	1	0,612
		%	80,3%	75,0%	79,0%			
	Да	N	12	5	17			
		%	19,7%	25,0%	21,0%			
тютюнопушене	Не	N	43	15	58	0,151	1	0,698
		%	70,5%	75,0%	71,6%			
	Да	N	18	5	23			
		%	29,5%	25,0%	28,4%			

За да оценим факторната зависимост приложихме и многофакторна бинарна логистична, регресия, резултатите от която са представени в [Таблица 13]:

Таб. 13: многофакторна бинарна логистична, регресия при пациенти с преживян ИМИ и ОМИ:

Показател	PE	SE	OR	95% CI		p
преживян ИМИ	1,326	0,590	3,765	1,185	11,968	0,025
преживян ОМИ	1,311	0,732	3,710	0,884	15,566	0,073

PE - parameter estimate; SE - standard error; OR - odds ratio; CI - confidence interval

Каротидната артериална болест в изследваната популация обхваща както десния, така и левия каротиден басейн, което обаче няма статистически значима зависимост по отношение на честота на предишен инсулт и/или МИ, както и по отношение на повторни хоспитализации и смъртност [Таблица 14].

Таб. 14: Корелация между локализацията на каротидни стенози (ляво/дясно) и появата на сърдечно - съдови инциденти:

Показател			преживян ИМИ		Общо	$\chi^2$	df	P
			Не	Да				
стеноза на дясна АСС	Не	N	31	29	60			0,321 <sup>F</sup>
		%	86,1%	93,5%	89,6%			
	Да	N	5	2	7			
		%	13,9%	6,5%	10,4%			
стеноза на дясна АСЕ	Не	N	33	30	63			0,379 <sup>F</sup>
		%	91,7%	96,8%	94,0%			
	Да	N	3	1	4			
		%	8,3%	3,2%	6,0%			
стеноза на дясна АСІ	Не	N	14	9	23	0,72	1	0,397
		%	38,9%	29,0%	34,3%			

	Да	N	22	22	44			
		%	61,1%	71,0%	65,7%			
стеноза на лява АСС	Не	N	34	30	64			0,646 F
		%	94,4%	96,8%	95,5%			
	Да	N	2	1	3			
		%	5,6%	3,2%	4,5%			
стеноза на лява АСЕ	Не	N	35	30	65			0,914 F
		%	97,2%	96,8%	97,0%			
	Да	N	1	1	2			
		%	2,8%	3,2%	3,0%			
стеноза на лява АСІ	Не	N	13	9	22	0,38	1	0,538
		%	36,1%	29,0%	32,8%			
	Да	N	23	22	45			
		%	63,9%	71,0%	67,2%			

F - Fisher's Exact Test

Показател			преживян ОМИ		Общо	$\chi^2$	df	P
			Не	Да				
стеноза на дясна АСС	Не	N	52	8	60	1,14	1	0,284
		%	91,2%	80,0%	89,6%			
	Да	N	5	2	7			
		%	8,8%	20,0%	10,4%			
стеноза на дясна АСЕ	Не	N	53	10	63			0,388 F
		%	93,0%	100,0%	94,0%			
	Да	N	4	0	4			
		%	7,0%	0,0%	6,0%			
стеноза на дясна АСІ	Не	N	18	5	23	1,28	1	0,258
		%	31,6%	50,0%	34,3%			
	Да	N	39	5	44			
		%	68,4%	50,0%	65,7%			
стеноза на лява АСС	Не	N	55	9	64			0,360 F
		%	96,5%	90,0%	95,5%			
	Да	N	2	1	3			
		%	3,5%	10,0%	4,5%			
стеноза на лява АСЕ	Не	N	56	9	65			0,158 F
		%	98,2%	90,0%	97,0%			
	Да	N	1	1	2			
		%	1,8%	10,0%	3,0%			
стеноза на лява АСІ	Не	N	21	1	22	2,78	1	0,095
		%	36,8%	10,0%	32,8%			
	Да	N	36	9	45			
		%	63,2%	90,0%	67,2%			

Наличието на съпътстваща атеросклеротична съдова патология (ИБС с/без коронарни интервенции, ПАБ с/без периферни интервенции) не корелира с по - висока честота на повторни хоспитализации. Въпреки това, пациентите с инсулт са с по - висока смъртност ( $p < 0.01$ ), както и тези с предходна коронарна интервенция ( $p < 0.023$ ).

Не всички пациенти от изследваната популация бяха със сигнификантна и/или високостепенна стеноза, позволяваща интервенционална намеса. Някои от тях бяха с оклузия на едната вътрешна каротидна артерия [Таблица 15 и 16]:

Таб. 15: Разпределение на пациентите от изследваната популация по брой/процент на оклудирана АСІ:

Оклузия	N	%
Не	86	87,8
Да	12	12,2
Общо	98	100,0

Таб. 16: Разпределение на пациентите от изследваната популация по брой/процент на високостепенни стенози:

високостепенна стеноза	N	%
Не	30	30,6
Да	68	69,4
Общо	98	100,0

От особен интерес беше оценката на концентрациите на биомаркерите ADMA, HCY и вит. В12. Сравнителният анализ показва, че плазмените нива на ADMA и HCY при пациенти с КАБ са значително повишени в сравнение с контролната група. За стойностите на вит. В12 не се установи сигнификантна разлика [Таблица 17]:

Таб. 17: Сравнителен анализ на изследваните биомаркери при пациенти с КАБ и контролна група:

Маркери	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Вит. В 12 (pg/mL)	Контролна	22	513,55	619,00	187,98	150,00	747,00	0,312
	КАБ	31	480,48	459,00	270,37	150,00	1200,00	
НСУ (umol/L)	Контролна	22	11,87	8,81	9,99	7,42	50,00	<0,001
	КАБ	31	25,87	23,80	10,30	13,10	50,00	
ADMA (umol/L)	Контролна	22	0,72	0,68	0,19	0,50	1,30	<0,001
	КАБ	31	1,16	1,19	0,08	1,00	1,29	

Освен това проведохме анализ на биомаркерите при цялата популация пациенти като потенциални фактори за преживян ИМИ [Таблица 18]:

Таб . 18: Анализ на  $\nu B12$ , HCY и ADMA като потенциални фактори при пациенти с преживян

ИМИ:

Mann-Whitney test

Показател	преживян ИМИ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
B 12 (pg/mL)	Не	12	493,08	467,00	287,08	150,00	1200,00	0,916
	Да	18	490,11	437,50	263,20	176,00	1200,00	
HCY (umol/L)	Не	12	30,03	29,40	11,23	13,10	50,00	0,062
	Да	18	23,41	20,65	9,23	13,10	50,00	
ADMA (umol/L)	Не	12	1,18	1,21	0,09	1,00	1,29	0,202
	Да	18	1,15	1,12	0,07	1,07	1,29	

Използвайки ROC анализ, ние установихме стойностите на ADMA и HCY, над които рискът от MACE в изследваната група пациенти значително нараства: 0,91  $\mu\text{mol/L}$  за ADMA и  $> 12,25 \mu\text{mol/L}$  за HCY [табл. 19, 20], [Фигури 8, 9]:

Таб. 19: ROC анализ на стойностите на ADMA и HCY:

Маркери	AUC	SE	P	95% CI	
B 12 (pg/mL)	0,582	0,082	0,312	0,422	0,742
HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,923	0,053	<0,001	0,820	1,000
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,922	0,053	<0,001	0,817	1,000

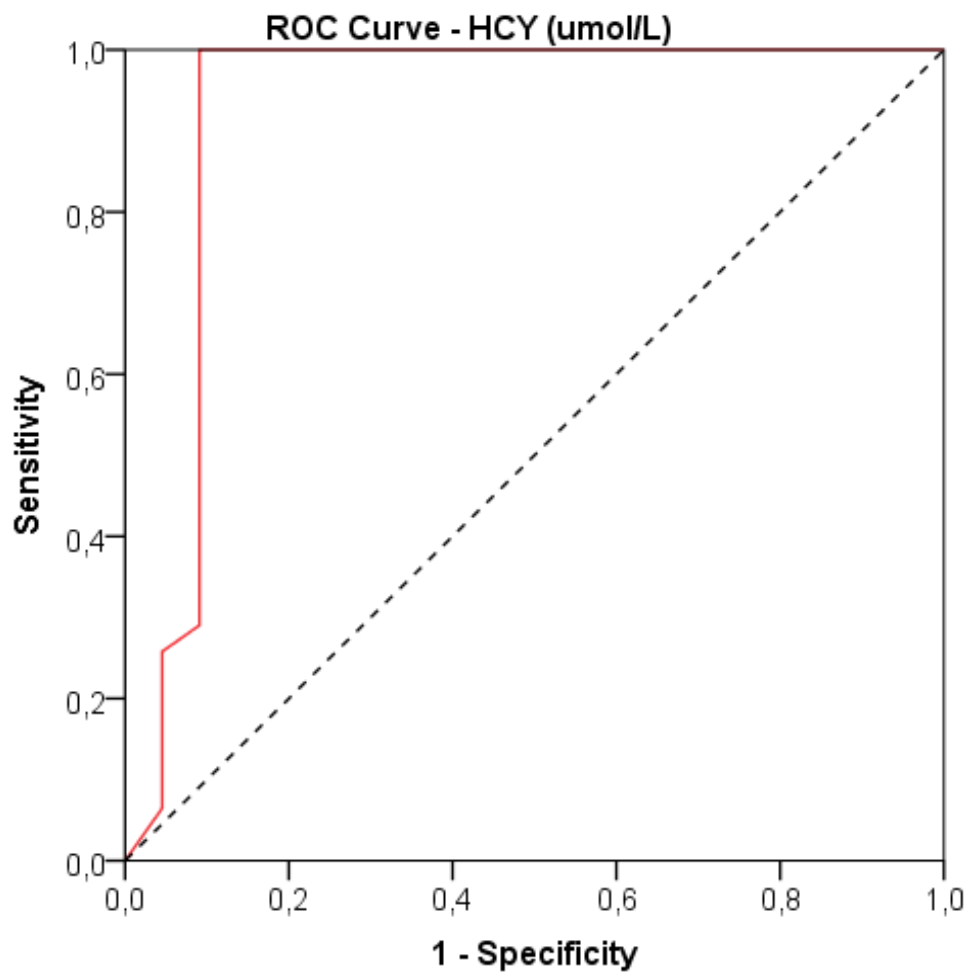
Таб 20: Cut – off стойности на ADMA и HCY:

AUC - Area Under the Curve

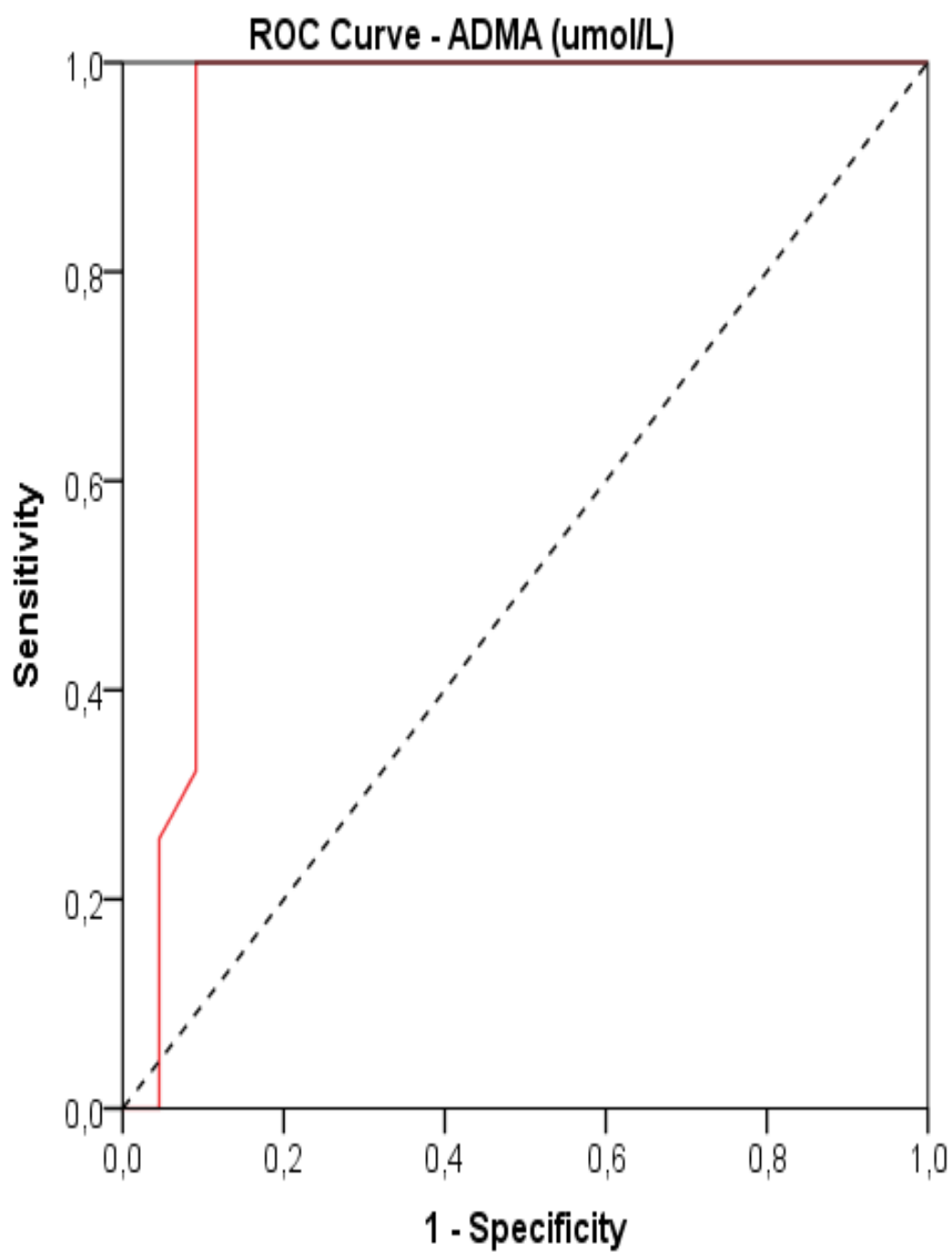
Маркери	Cut-off	Sensitivity	Specificity
HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	12,25	1,000	0,909
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,91	1,000	0,909

Фигура 8 и 9: ROC криви на стойностите на ADMA и HCY:

Фиг. 8:

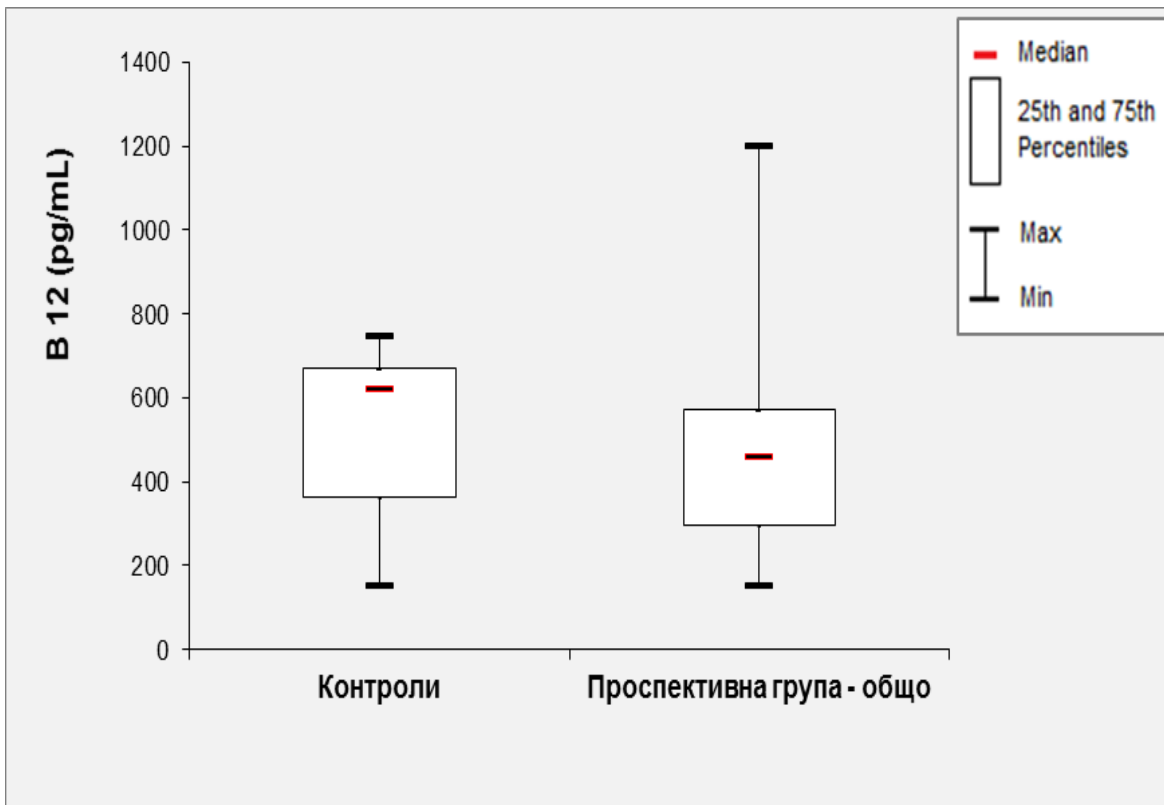


Фиг. 9:

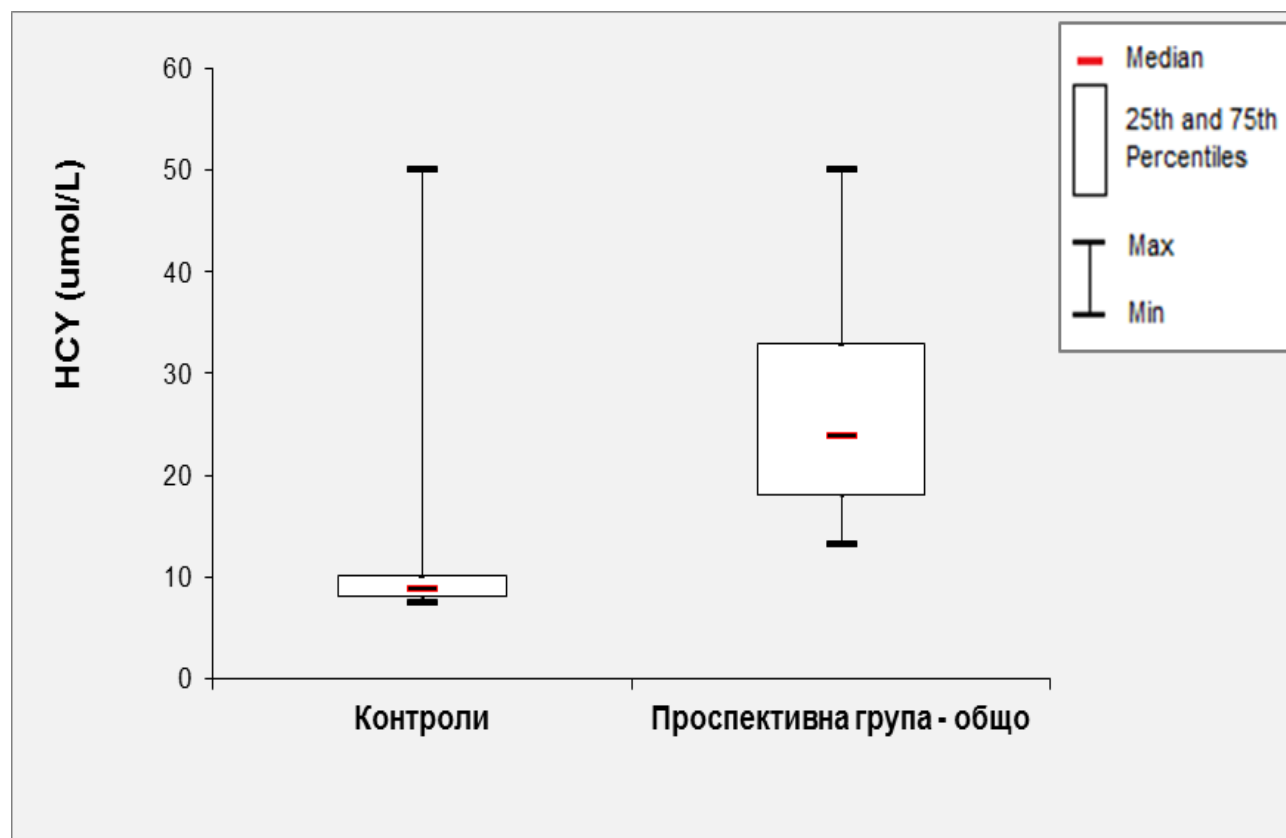


Допълнителна визуализация на стойностите на 25 и 75 перцентил на ADMA, HCY и VB12 [Фигура 10, 11, 12, 13, 14, 15]:

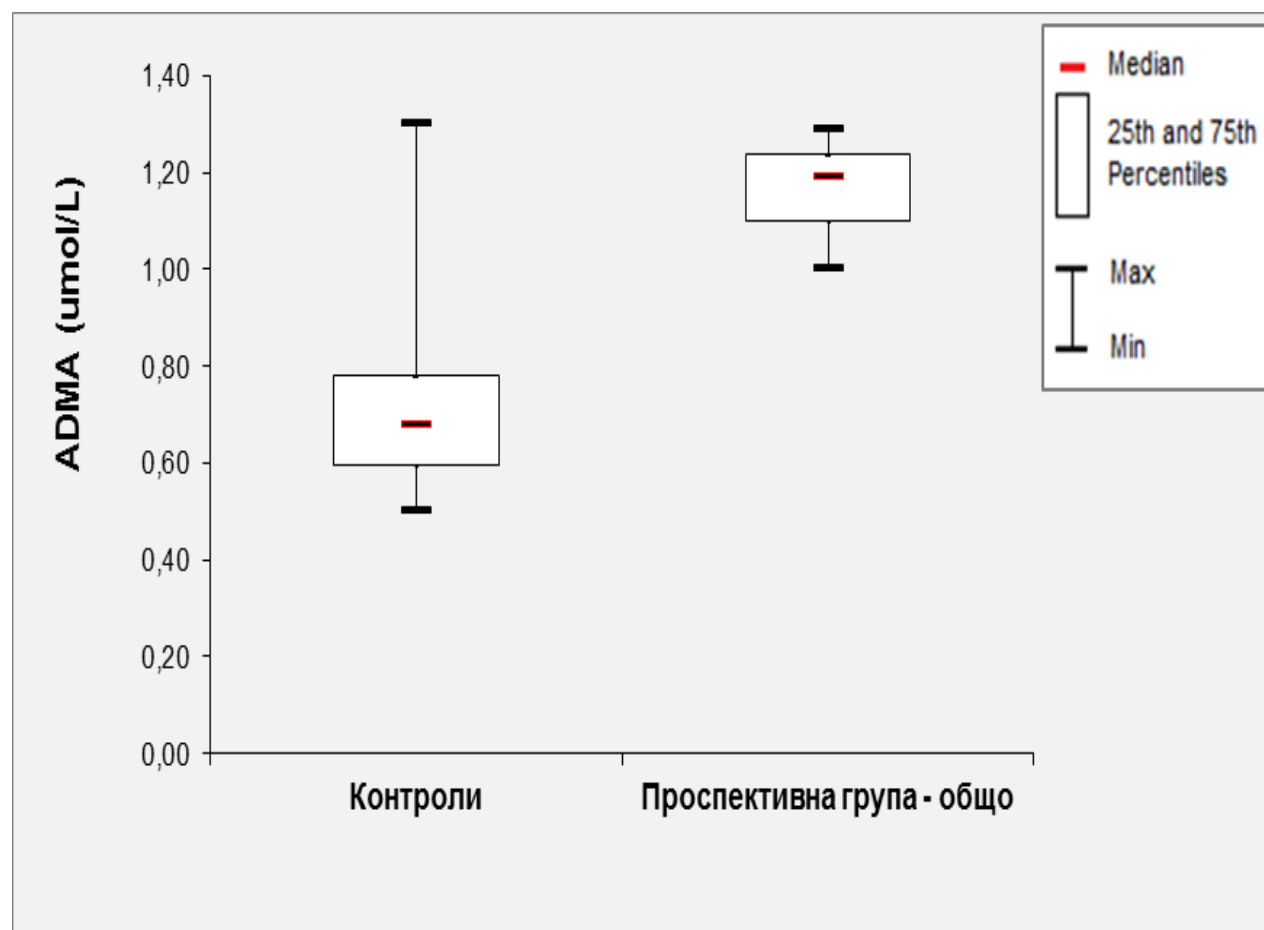
Фиг 10:



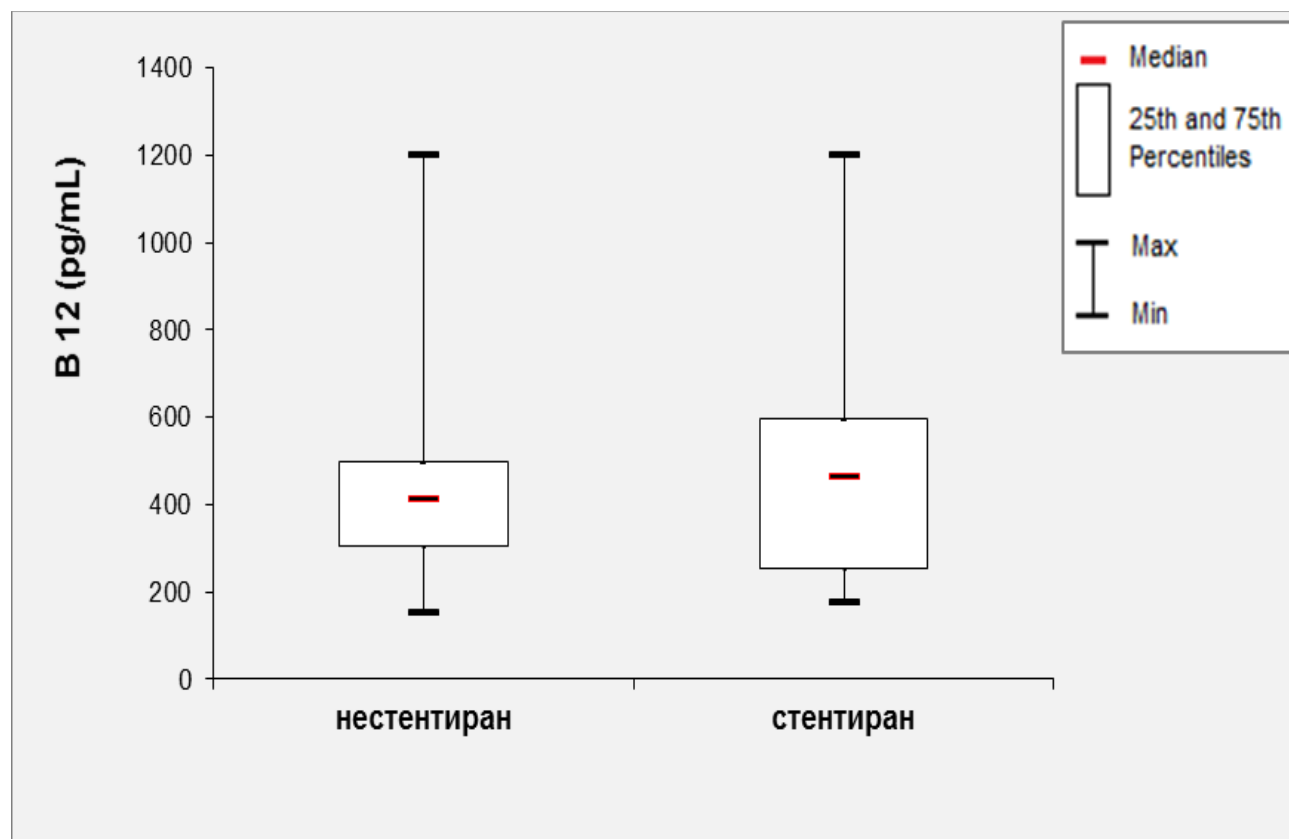
Фиг 11:



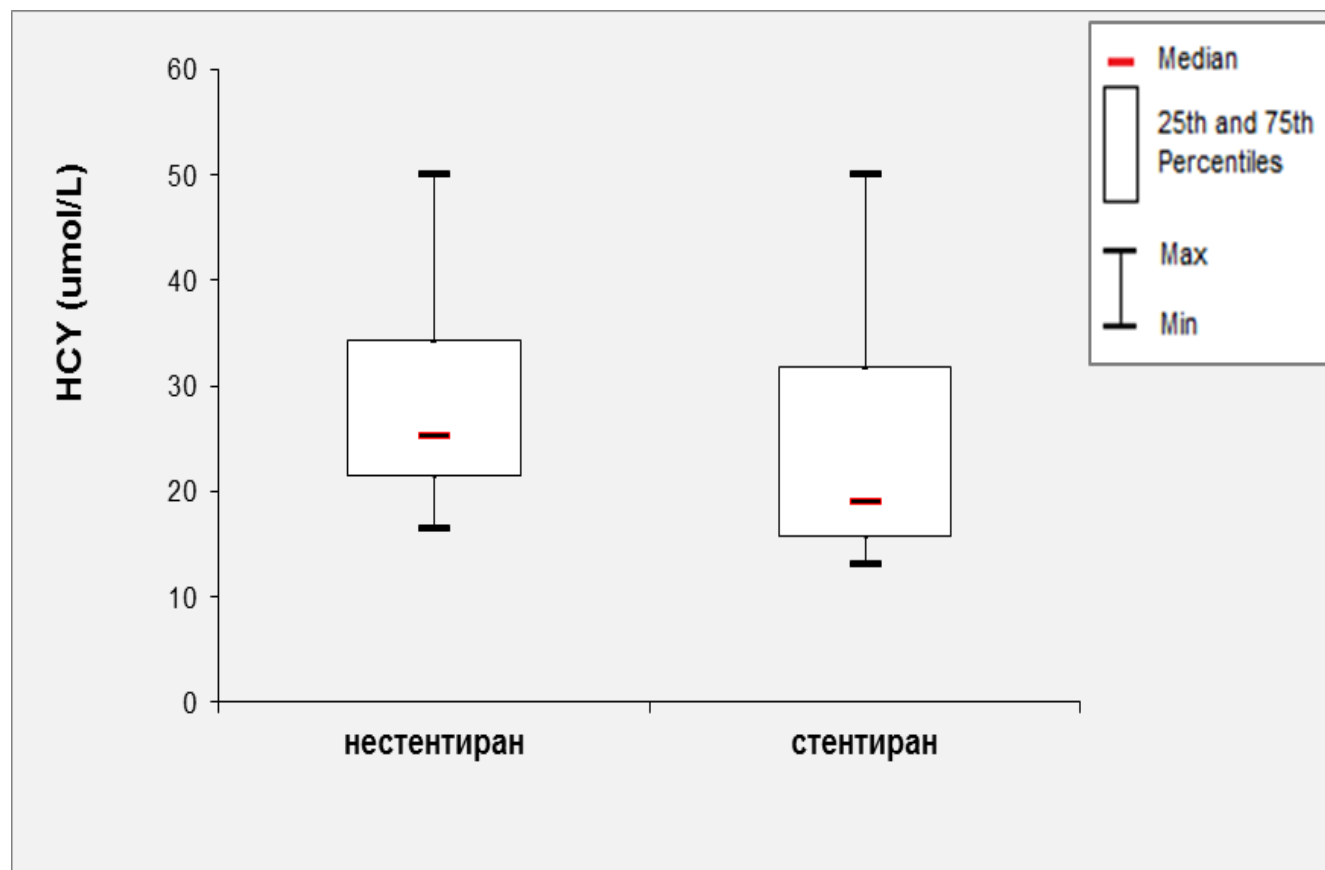
Фиг. 12:



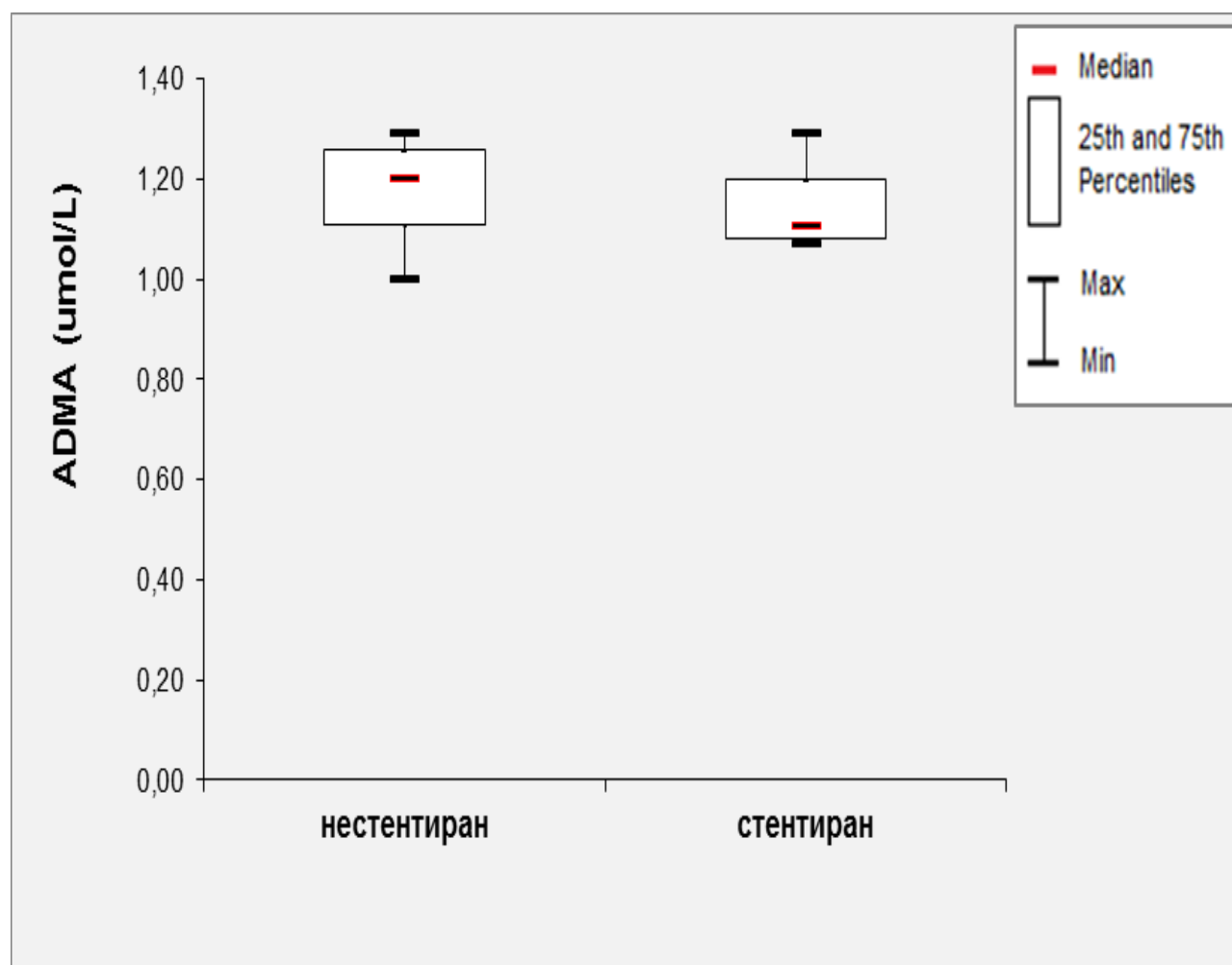
Фиг. 13:



Фиг. 14:



Фиг. 15:



## Обсъждане

Проведохме едноцентрово проучване на български пациенти със значима каротидна артериална болест. Изследвана беше българска популация от пациенти, състояща се от мъже и жени в различно числово съотношение, както и в различна възрастова група. Всеки един болен от таргетната група имаше сигнификантна каротидна артериална болест (КАБ) на едната, или двете каротидни артерии, като атеросклеротичното засягане бе както на общата при някои болни, така и на външната и вътрешна сънни артерии. Поради клиничния интерес и с оглед резултатите от статистическите анализи ние акцентуирахме върху пациентите с атеросклеротично засягане на едната, или двете вътрешни сънни артерии. Някои пациенти от групата бяха и с оклузия на една от вътрешните сънни артерии. Повечето изследвани имаха различни придружаващи заболявания, като за целта на изследването отделихме внимание на рисковите фактори и коморбидностите, имащи отношение към сърдечно – съдовата система и към рехоспитализациите и смъртността. Болните бяха оценени спрямо здрави контроли и по друг критерии – изследвани бяха биомаркери, при които имаше убедителни данни, че могат да бъдат предиктор за бъдещи неблагоприятни сърдечно – съдови събития (МАСЕ). Нашата главна цел беше да анализираме прогностичната роля на рисковите фактори и нивата на специфични биомаркери за появата на големи нежелани сърдечно - съдови събития.

Започвайки от демографските и възрастови характеристики е уместно да се спомене, че по – голяма част от пациентите бяха на възраст на 65 г., което според повечето автори покачва рискът за МАСЕ. Ние оценихме, че средната възраст, над която честотата на МАСЕ се покачва сигнификантно е 69.5 г.

Относно етническите и географски различия нашето изследване е съсредоточено върху българска популация, което може да доведе до известни колебания в сравнение с данни, предоставени от други автори, изследвали други етноности, населяващи други континенти. Редно е да се подчертае, че честотата на сърдечно – съдови заболявания в изследваната популация с последващи МАСЕ е типично изходно висока, поради характерни особености на болните в източна европа (практически регионът е лидер по честота на сърдечно – съдова заболеваемост и на дефицит в профилактиката на ССЗ на европейския континент). Това се дължи не само на генетични, но и на фактори от околната средна, социално – битови условия и манталитет, като някои от особеностите бяха включени като класически рискови фактори (напр. тютюнопушене) в проведеното изследване.

Анализът на РФ показва, че честотата на АХ, ЗД тип 2 и тютюнопушенето е сигнификантно повишена при пациенти с преживян исхемичен мозъчен инсулт, а артериалната хипертония е най – важният рисков фактор за инсулт в нашата изследвана популация. Говорейки за рискови фактори си струва да отбележим и сравним някои важни изследвания на чуждестранни автори в тази насока. Catena C. et al. изследват 486 пациента с есенциална хипертония и суспектна субклинична каротидна артериална болест, като установяват, че 34 % от тях имат действително сигнификантни стенози по едната, или двете каротидни артерии, независимо в кой сегмент (най – често вътрешна сънна артерия). При нас установихме, че този процент е по – голям – 78.4 %, което отчасти може би е свързано с етнически и географски различия - по – голямо разпространение на рискови фактори за сърдечно – съдови заболявания и по – голям процент на рехоспитализации и смъртност поради същите причини при страни от балканския полуостров. В друго проследяване са включени 493 пациента с КАБ и преживян лакунарен инсулт, като статистически е изчислено, че дислипидемията и диабетът са били по – значими рискови фактори за мозъчна исхемия, отколкото артериалната хипертония. В нашият анализ артериалната хипертония е най – разпространеният и важен рисков фактор за настъпването на МАСЕ. Miura Y et al. разглежат по – обстойно въпроса за взаимовръзката между дислипидемията и атеросклеротичната болест. Установява се, че при болните с дислипидемия прогресията на КАБ е по – изявена, като нараства и

честотата на ИМИ. Според тях това е пряко свързано с повишената концентрация на нивата на LDL и намалена на HDL. Авторите препоръчват освен контрол на нивата на LDL и HDL, така и на триглицериди в референтни граници, тъй като хипертриглицеридемията нерядко се пропуска като важен фактор за повишаване на сърдечно – съдовия риск. Поради тази причина тя също трябва да е първа цел при приложение на статиновата терапия. Ние също доказахме, че честотата на дислипидемия е значителна – 58.8 % от пациентите с КАБ имат дисбаланс в липидната обмяна, като въпреки че не е сред основните рискови фактори в нашата популация за MACE, тя играе роля за персистиране на вътресъдовото възпаление и морфологична промяна на атеросклеротичната плака. При дислипидемии се наблюдават повече нестабилни атеросклеротични комплекси, отколкото при индивиди с нормални холестеролови нива. Това е свързано впоследствие с повишение на честотата на сърдечно – съдови инциденти. При пациентите със ЗД тип 2 увреждането на съдовата стена се случва по по – различен механизъм, като някои автори изследват серумната miR-16, която е с понижени нива при тези пациенти. Различни видове miR са търсен предиктор за бъдещи MACE, което се доказва и от нашето изследване. Тук е уместно да отбележим, че дискусиите и сравненията на всеки рисков фактор поотделно не биха били акуратни, ако не приемем и факта, че РФ взаимно се потенцират – както патогенетично, така и патофизиологично, и водят до не просто аритметична съвкупност от проценти, но до по – ярка изява в клиничен аспект. Поради тази причина за нас беше важно да изследваме взаимовръзката между отделните РФ и появата на MACE. Например, от всички пациенти с КАБ, ние установихме, че 20.6 % са със ЗД тип 2, който заедно с артериалната хипертония и тютюнопушенето повишава честотата на MACE.

По отношение на коморбидностите диабетиците имат повишена честота на исхемична болест на сърцето в сравнение с пациентите с нормални нива на кръвната захар, като рискът за развитие на генерализирана атеросклероза, обхващаща каротидните артерии при този тип болни нараства. Всъщност, говорейки за захарен диабет тип 2, е уместно да се подчертае, че това заболяване не трябва да се разглежда в контекста на тригер само на „локална“ каротидна патология. Освен прякото увреждане на съдовата стена от хипергликемията при диабетици се

установяват и някои макроскопски промени по вътрешните органи – натрупване на интра и периорганна мастна тъкан и липидни депозити. Едновременното наличие на тези две патологични отклонения повишават честотата за МАСЕ. Тези болни имат и по – ниска преживяемост, независимо дали е извършено каротидно стентирание, или не. Към това трябва да се спомене и повишените нива на липопротеин А, който допълнително увеличава атеросклеротичната прогресия. Поради тази причина една част от съвременните терапии на това нарушение са PCSK9 – медикаментите.

Честота на захарен диабет тип 2 и артериална хипертония сред пациентите с наднормено тегло, или обезитет е висока. Взаимовръзката между тези две състояние е добре проучена, като по – голяма част от пациентите са с метаболитен синдром. Това е една от причините в нашата популация пациентите с обезитет да са 16.5 %. Някои автори са проследили ефекта на затлъстяването и отлагането на липидни депозити при пациенти с КАБ и метаболитен синдром. Nabeka M. et al. изследват 391 пациента със суспектна каротидна артериална болест, от които 100 % са имали дислипидемия, 78 % артериална хипертония, 47 % обезитет, 39 % ЗД тип 2 и 66 % са били пушачи. Установено е, че 82 % от пациентите са били със сигнификантна каротидна артериална болест, като възрастта на тези болни пряко корелира със степента на стенозите, локализацията и честотата на нестабилни плаки. Данните показват, че пациенти на средна възраст 61.8 г +/- 8 години са във висок риск от МАСЕ (както и нашите данни доказват, че болни с КАБ > 69.5 г са с повишен риск за сърдечно – съдови инциденти). Според авторите това донякъде е свързано и с локализацията на атеросклеротичната лезия – при по – възрастните пациенти тя е разположена във вътрешната каротидна артерия, което е субстрат за бъдещ ИМИ.

Взаимовръзката между интима – медия дебелината, коморбидностите и метаболитния синдром е разгледана и от Talavera – Garcia et al. Пациентите с исхемична болест на сърцето и метаболитен синдром показват по – големи стойности на ИМТ. ИМТ не бе обект на изследване на настоящия труд, но в интерес на изчерпателността е уместно да отбележим важноста на изследването на този показател, тъй като той е самостоятелен маркер за субклинична атеросклероза и свързаните с това сърдечно – съдови усложнения.

Важен рисков фактор за нас бе тютюнопушенето, тъй като особено в българската популация този вреден навик потенциира допълнително вътреплаковото възпаление. Mast H. et al. разглеждат въпроса за тютюнопушенето отделно като самостоятелен тригер за развитие на високостепенна каротидна стеноза. Установява се, че пациенти, пушещи повече от 20 цигари дневно, имат сигнификантно по – тежка атеросклероза в каротидния басейн в сравнение с непушачите (OR, 2.2; 95% CI, 1.6 to 3.1). Някои от наблюдаваните девиации в резултатите авторите свързват с различни етнически и географски различия. Това до каква степен изследваната популация има зависимост към тютюнопушене също е доста вариабилно и зависещо не само от географско положение, но и от възраст, пол и социално – битови условия. В нашата популация този процент бе 30.9. По отношение на анатомичните зони на засегнатите от атеросклеротичния процес каротидни артерии би било добре да отбележим, че обект на клиничен интерес в настоящия труд са лезиите, ангажиращи основно вътрешната сънна артерия в левия, или десен каротиден басейн. Предвид турболентната природа на кръвотока, преминаващ в бифукацията и булбуса, както и поради някои локални фактори, тези зони са най – рискови за възникването на плаки. Това, заедно и с факта, че вътрешната сънна артерия има главно отношение към мозъчната перфузия, са основание интервенционалните процедури да са насочени основно в тези части на а. каротис. Поради тази причина някои автори са изследвали различни части на а. каротис при пациенти с реализиран исхемичен инсулт (2656 души) и транзиторна исхемична атака (208 души), като са установили, че процентът на сигнификантни стенози по външната каротидна артерия са едва 4.9 %, докато тези на вътрешната – 37.5 %. Пушачите в тази група са дали значително по – висока честота на стенози по външната каротидна артерия. Не е намерена статистическа значимост, обаче, за броя на цигарите и степента на засягане на вътрешната каротидна артерия.

В изследваната популация пациенти с КАБ след стентирание бе важно да оценим наличието на атеросклеротично засягане в други съдови басейни, тъй като генерализираната атеросклеротична болест е с по – висока честота за МАСЕ. В нашето изследване установихме, че близо половината от пациентите с известна КАБ са имали исхемична болест на сърцето, а около 12 % - периферна артериална болест.

Известно е, че генерализираната атеросклероза увеличава не само честотата на МАСЕ, но и намалява драстично качеството на живот на болните. Поради тази причина за нас беше важно да сравним и тези данни с данните на други автори. Според Jung H et al. от 231 пациента с периферна артериална болест 72.7 % са били с нискостепенна стеноза на част/части от а. каротис, 12,1 % са били със сигнификантни стенози, а 11.3 % с високостепенни. Авторите, обаче, не са посочили честота на МАСЕ, но според тяхното изследване двете заболявания се потенцират взаимно. Ние установихме, че пациенти с КАБ и с преживян сърдечно – съдов инцидент (ОМИ и/или ИМИ) имат сигнификантно по – висока честота на рехоспитализации и смъртност при нашето проследяване, в сравнение със здрави контроли. Същото се потвърждава и от Shore S. et al., които правят едногодишно проследяване на пациенти след ОМИ, като 4.3 – 4.7 % от пациентите биват рехоспитализирани по повод същите усложнения. Това води до последващо влошаване на качеството на живот, както и покачване на смъртността в изследваната група.

Както вече споменахме пациентите на възраст > 69.5 г. са с повишен риск от МАСЕ, но за нашият анализ полът не е статистически значим РФ за МАСЕ. Въпреки противоречивите резултати някои автори акцентуират своите изследвания върху половите особености при пациенти с генерализирана атеросклероза. Gao Z et al. описват, че рискът при женската популация за исхемичен мозъчен инсулт нараства на 85 г., докато при мъжете тази граница е по – ниска. Също така мъжете са по – склонни да страдат от лакунарни ИМИ. При каротидната артериална болест тенденцията се запазва – повече мъже страдат от това състояние, но жените са по – склонни за емболични инциденти вследствие на КАБ. Авторите не представят данни за МАСЕ при изследвана група от болни. Предходни изследвания (Williams J et al.) също доказват хипотезата, че жените са по – предразположеният пол за ИМИ вследствие на КАБ, както и свързаните с това рехоспитализации и смъртност. Както в нашия анализ, Woo S.Y. и сътр. показват също, че възрастта, хипертонията и тютюнопушенето са независими рискови фактори за каротидно атеросклеротично заболяване. Контролът на рисковите фактори тук е от есенциално значение, поради факта, че по този начин се осъществява стопирането или поне драстичното

намаление на атеросклеротичния процес. Това е доказано от доста рандомизирани изпитвания, като дори изолираната систолна АХ (нещо характерно за пациенти над 70 г) е свързана с повишена честота на КАБ - каротидна стеноза е открита при 25% от хипертоничните пациенти, но само при 7% от нормотензивните ( $p < 0,001$ ) [Trell KS. и сътр.].

Допълвайки тезата за навременния и системен контрол на рисковите фактори, като допълнение на анализа на дислипидемията си струва да покажем един систематичен преглед на 18 проспективни проучвания, изследващи връзките между нивата на HDL-C и рисковете от инсулт - всяко увеличение с 10 mg/dL на стойностите на HDL-C намалява риска от поява на исхемични инсулти (между 11% - 15%). Освен това високото ниво на серумен общ холестерол (ТС) и LDL-C са добре известни основни рискови фактори за исхемичен инсулт. Това е и една от причините в съвременните кардиологични гайдлайни да е заложена агресивната статинова терапия като основен терапевтичен подход за редукция на LDL – С и общ холестерол. В зависимост от изчисления риск пациентите имат различен таргет за LDL – С. Контрол на рискови фактори за КАБ означава непременно и контрол на кръвна захар. В друго изпитване, тежка каротидна стеноза е регистрирана при 17/143 пациенти с КАБ (12%); 12 от тях са били диабетици (70%) и 5 – недиабетици (30%). Пациентите със ЗД тип 2 са три пъти по-склонни да развият каротидна стеноза, отколкото тези без ЗД тип 2 (OR 3.152, 95% CI, 2.032-4.889).

В нашето проследяване не откриваме връзка между локализацията на каротидната плака – на лявата, или дясна вътрешна каротидна артерия, и честотата на МАСЕ. Въпреки това някои автори коментират по – високата честота на вътреплакови хеморагии в басейна на лявата вътрешна каротидна артерия, което при проследяване на изследваните пациенти е показало по – висока честота на ипсилатерални мозъчни инсулти.

При изследваната ни група пациенти една малка част бяха с оклузия на едната вътрешна каротидна артерия, без проведено интервенционално лечение. Ние не намерихме статистическа значимост при тези пациенти за поява на МАСЕ. Joseph J et al. изследват влиянието на оклузията на вътрешна каротидна артерия при

пациенти, преминали през каротидна ендартеректомия или стентирание. При тези пациенти честотата на МАСЕ нараства при извършване на ендартеректомия или ангиопластика. Не са проследени, обаче, пациентите, които са били оставени само на медикаментозна терапия. Някои автори са проследили пациенти с КАБ за едногодишен период, като са ги разделили на две групи – с транзиторна исхемична атака и с исхемичен мозъчен инсулт. След проследяването рискът от смърт е изчислен като почти равен и при двете групи. Взема се предвид необходимостта от вторична превенция на МАСЕ – основно медикаментозно и чрез подходящ хигиенно – диетичен режим, практика, която и ние препоръчваме. Едно от твърденията, които успяхме да докажем бе, че при всички пациенти с КАБ от изследваната група, преживели ОМИ и/или ИМИ рискът за МАСЕ нараства. Това е валидно поради няколко причини. Част от рехоспитализациите при тази група болни са свързани с мозъчно – съдови инциденти и последващото инвалидизиране на болните. Доста често се наблюдават такива инциденти в същата зона на исхемия. Друга част от рехоспитализациите или смъртността се дължат на поява на миокарден инфаркт – с, или без ST – елевация при пациенти с доказана коронарна болест. Herlitz J. et al. проследяват 921 пациента след преживян остър миокарден инфаркт за едногодишен период, като установяват, че при 16 % от пациентите се наблюдава реинфаркт в същата зона, а 54 % са били рехоспитализирани.

Дотук дискутирахме рисковите фактори и коморбидностите при пациенти с КАБ, като фактор за развитие на МАСЕ. Въпреки, че резултатите по отделно за различните фактори, както и дисонансът с някои автори относно степента на влияние на тези фактори за МАСЕ е голям, общите положения са останали неизменни – когато рисковия профил на пациента е висок, това неизменно води до по – висока честота на МАСЕ, като рискът е кумулативен. Как, обаче, стои въпросът за настъпване на МАСЕ при пациенти с повишено количество на изследвани лабораторни маркери (ADMA, HCY, VB12), и може ли да се направи прогностичен модел, обединяващ рискови фактори за КАБ + лабораторни маркери, участващи в образуване на атеросклеротичната плака и взаимнопотенциращи се? Поради този въпрос прогностичната роля на биомаркерите ADMA и HCY за развитието на МАСЕ също беше изследвана. Асоциацията между прогресията на каротидната артериална

болест и стойностите на ADMA вече бе демонстрирана от Zinellu A. и сътр. Нашите данни потвърждават, че нивата на ADMA ясно корелират с наличието на каротидно атеросклеротично заболяване. Ari H. et al. разглеждат въпроса за настъпването на MACE от гледна точка на няколко биомаркера, сред които и ADMA. След взети проби от 105 пациента с КАБ се установява, че единствено повишените нива на ADMA са доказани чрез многовариантен Cox анализ, като сигнификантен предиктор за MACE. ADMA – нивата също са сигнификантно повишени и при пациенти с ин – стент рестеноза след каротидна ангиопластика.

Интерес предизвиква теорията, че самостоятелното изследване на ADMA може да бъде предиктор за ОМИ и ИМИ при женския пол. Leong T et al. проследяват 880 жени за 24 годишен период с наличие на традиционни рискови фактори за атеросклеротична болест. Установява се, че покачване на плазмените концентрации на ADMA само с 0.15 nmol/l повишават с 30 % шанса за настъпване на бъдещи ОМИ и/или ИМИ. Авторите дефинират и тяхната cut – off стойност, над които рискът нараства значително – 0.71 micromol/l. В сравнение с нашите данни тези концентрации са по – ниски с около 0.20 micromol/l. Като обяснение за малката разлика можем да включим различни географски и етнически характеристики в скандинавския регион (проследяването е включвало жители на гр. Гьотенборг).

Една от причините, поради които изследването на ADMA при пациенти с подлежаща ИБС бе особено ценно за нас, е разбирането за уникалната природа на този биомаркер и взаимосвързаността между концентрациите му, ендотелната дисфункция и персистиране на атеросклеротичното възпаление. Почивайки на същата логика и други изследователи развиват теорията за повишен сърдечно – съдов риск при повишени нива на ADMA, като се фокусират върху взаимосвързката между ADMA и изолирана ИБС. Cavisoglu et al. изследват 170 високорискови пациента със ЗД 2 тип и ИБС. При проследяването по време на хоспитализацията се установява статистическа значимост на концентрациите на ADMA и взаимосвързката им с появата на ИБС и миокарден инфаркт (STEMI или NSTEMI), като тази взаимосвързка авторите определят като силно сензитивна, включваща и рехоспитализации и смъртност.

Наличието на МСБ на фона на подлежаща КАБ и корелацията с ADMA е един от другите обекти на клиничен и изследователски интерес. Petrova J et al. установяват взаимовръзка между стойностите на ADMA и честота на поява на ИМИ при пациенти с КАБ, като се отделя внимание и на терапевтичните стратегии за намаляване на ADMA и риска от последващи съдови инциденти. Изследвани са други маркери при тази група болни (D – dimer, hsCRP), но без установена статистическа значимост. Въпреки, че в близкото минало някои автори са изказвали предположения за корелация между маркерите за възпаление и субклиничния атеросклеротичен процес, впоследствие това не е било напълно доказано. Това бе и една от причините те да не бяха включени в настоящия труд. Corrado E et al. изследват този проблем, като установяват, че има силна връзка между hsCRP и ИМТ, но това не определя по – висок риск за пациенти с КАБ за последващи МАСЕ.

Концентрациите на ADMA при пациенти с генерализирана атеросклероза имат най – голяма сензитивност като предиктор за МАСЕ при пациенти с установена КАБ. Освен това, някои автори изследват и зависимостта на ADMA с атеросклеротични промени в мозъчните малки съдове.

Както и в нашето изследване, Janes F et al. определят ADMA като ключов фактор за ендотелна дисфункция и атеросклероза не само на големите съдове, но и на мозъчната микроциркулация. Те изследват 35 пациента със спорадична болест на малките съдове. При тези пациенти концентрациите на биомаркера са били по – високи в сравнени с контролна група, като авторите определят cut – off стойности от 46 ng/ml, над които сензитивността на маркера като предиктор за субклинична атеросклероза нараства над 80 %.

В интерес на изчерпателността би било правилно да подчертаем, че семейството на метиларгинините не се състои само от ADMA. Тъй като и монометиларгинин (ММА) и симетричен диметиларгинин (SDMA) имат сходни ефекти като ADMA (взаимодействие с молекулата на NO, което води до инхибиция на NO синтаза) можем да предположим, че тези аналози на ADMA също биха могли да се използват като предиктори за МАСЕ. Върху тази теза се фокусират Schulze F. et al. Те са изследвали метиларгининовите нива при 394 пациента, преживели ИМИ

за период от 7.4 години. Авторите установяват, че SDMA е независим предиктор за смъртност след ИМИ. Освен това SDMA има ефект и върху честотата на поява на предсърдно мъждене, както и успоредно с това повишава тромбоцитната агрегация по стените на артериолите, което допълнително определя водещата роля на този биомаркер като предиктор за ИМИ. Въпреки тези и други обнадеждаващи данни за ролята на метиларгинините като предиктор за MACE ние решихме да се фокусираме само върху изследване на ADMA, тъй като ADMA е универсален биомаркер, използван за оценка на ендотелната дисфункция в различни етнически групи. За съжаление авторите, изследвали SDMA и MMA не са посочили cut – off стойности, над които статистически рискът за поява на ИМИ нараства, поради което ние не можем да сравним концентрациите на изследваните биомаркери от различните аргининови групи.

Hsu C. et al. разглеждат теорията за ADMA като предиктор за MACE от друг аспект. Те изследват биомаркера при диабетици, установявайки вероятността той да е независим рисков фактор за MACE. ADMA не корелира пряко със стойностите на гликиран хемоглобин, но при нива под 6.5 % повишените ADMA концентрации не се свързват вече с повишаване на честотата на MACE. Авторите изказват предположение, че прогностичната стойност на ADMA при пациенти със ЗД 2 тип може да бъде модифицирана от гликемичните нива. Изследвана е и възможна връзка на ADMA с ИМТ. При 712 пациента със средна възраст 62.6 години са установени повишени нива на ADMA (по – високи при мъже, отколкото при жени), като корелацията с дебелината на ИМТ също е право пропорционална. Повишените плазмени концентрации на ADMA не само корелират с прогресията на плаките, особено в каротидната артерия, но също така предсказват и риск от развитие на бъдещи стенотични лезии, миокарден инфаркт и инсулт [Dowsett L. Et al.]. В нашето проучване ние също установихме, както и Selhub J. et al. връзката между повишените плазмени нива на хомоцистеин и развитието на каротидна атеросклеротична плака. Spense J. разглежда проблема с нивата на хомоцистеина и хранителните навици. Воденето на здравословно хранене всекидневно (предимно средиземноморска диета с храни, богати на фибри, зехтин, плодове и зеленчуци, риба) може да намали честотата на поява на инсулт с около 40 % при високорискови

пациенти. Това се обяснява и с факта, че ролята на чревната микрофлора е от есенциално значение за преработването на метаболитно токсичните радикали, отделяни в следствие на консумация на обилно количество червено месо и млечни продукти. При този тип пациенти съответно се наблюдава ексцесивно покачване на нивата на хомоцистеин и поддържане на сравнително ниски на VB12.

Моделът на повишени нива на HCY при сравнително ниски на VB12 се доказва и от други автори. Yuan Sh. Et al. проучват генетичната предизпозиция при пациенти с повишена експресия на гените, кодиращи плазмените концентрации на витамини от групата „B“, относно количеството на HCY и последващи сърдечно – съдови инциденти. Статистически те доказват, че тази група болни са с по – нисък сърдечно – съдов риск, а при заместителната терапия с VB12 и съответно намаляването на HCY се наблюдава редукция на риска от инсулт, особено субарахноидална хеморагия.

Обект на интерес не само в нашето проследяване, но и в голям брой международни изпитвания е корелацията между хомоцистеиновите концентрации и рискът от настъпването на инсулт. Ние установихме, че при пациенти с КАБ и преживян ИМИ стойностите на HCY са сигнификантно повишени, спрямо контролната ни група. Ming MS et al. изследват 1810 пациента с инсулт, обхващащ голяма церебрална артерия. В тази група всички са имали два или повече рискови фактори – ЗД 2 тип, дислипидемия, артериална хипертония, тютюнопушене и системна алкохолна консумация. Статистически значими са били концентрациите на HCY, изследвани при тази група болни.

Zhang J et al също доказват това. Те описват 212 пациента с преживян ИМИ, като изследват гените, отговорни за метаболизма на хомоцистеиновата молекула. Те доказват, че при 81 пациента, развили депресия след мозъчно – съдовия инцидент, HCY нива са значително повишени. Авторите определят като важна част от лечението и превенцията на бъдещи инциденти намаляването на HCY концентрации, като се изказват предположения за целенасочена генна терапия върху геномите, кодиращи определени метаболитни пътища на HCY. Въпреки това тези нови терапевтични методи все още остават дискутабилни и неприложими в

клиничната практика. Ние доказахме, че пациенти на средна възраст над 69.5 г. са с повишен риск от МАСЕ. Корелацията между възрастта, рисковите фактори и хомоцистеиновите нива е разгледана и от Sultan M. et al. Те проследяват пациенти и от двата пола на възраст между 40 и 75 години за 6 месеца. Изследваната група болни са били хоспитализирани поради исхемичен мозъчен инсулт в различна част на а. церебри, като разпределението на рисковите фактори е било 53.90 % за АХ, 32.60 % за ЗД 2 тип и 29.80 % за тютюнопушене. Установено е, че с нарастване на възрастта на пациентите нарастват и нивата на НСУ, като се изказва хипотезата, че при тези пациенти количествата на този маркер може да е в пряка връзка с честотата на поява на исхемичен мозъчен инсулт с последващи хоспитализации. Авторите, обаче, имат нужда от повече изследвания в насока НСУ, мозъчен инсулт и сърдечно – съдов (СС) риск, за да докажат, че контрол на рисковите фактори заедно със суплементацията с витамини от група „В“ може да намали рехоспитализациите поради ИБС, МСБ и последващи сърдечно – съдови инциденти.

В някои други клинични проследявания, осъществени от невролози, се дискутира генерално дали има полза от изследване на НСУ при болни с повишен СС риск и дали тази молекула може да предскаже поява на МАСЕ. Moretti R et al. определят важността на хомоцистеиновата молекула за ендотелната дисфункция и оксидативния стрес, както и ролята ѝ в атеросклеротичната генеза. Те подчертават и важността на комбинираната терапия с фолиева киселина, Vit. В6 и В12 за намаляване на концентрациите на НСУ, въпреки че остава неясно точно при какъв контингент болни (с каква честота на експресия на рискови фактори) това лечение има най – голяма полза. Съществуват данни, че терапията с определен вид храни и суплементи намаляват хроничното възпаление и атеросклеротичната прогресия. Това е най – вече свързано с факта, че ендотелната дисфункция започва в ранна фаза при подрастващи с установен дефицит на ВВ12. Те имат повишени нива на циркулиращ плазмен ADMA.

Говорейки за конкретни атеросклеротични зони можем да отбележим, че коронарните артерии са едни от първите засегнати. Siri P et al. изследват 131 пациента с доказани ангиографски атеросклеротични лезии. Предходните

изследвания на авторите са показали повишени нива на HCY при тези пациенти. Всички те са имали поне един модифицируем рисков фактор, както и ниски нива на VB12. Siri et al. доказват в тяхната популация, че ниските нива на VB12 са свързани с повишен риск от наличие на коронарна атеросклероза, независимо от концентрациите на HCY.

Пациентите с исхемична болест на сърцето са само една малка част от засегнатите от генерализираната атеросклеротична болест. Поради тази причина някои автори се фокусират върху наличието на екстракардиални усложнения и тяхната взаимовръзка с изследвани биомаркери. Ние успяхме да докажем, както и Bjoklund et al. взаимовръзката между повишените нива на HCY и настъпването на ИМИ. Bjoklund et al. разглеждат тази корелация и от гледна точка на концентрациите на VB12, въпреки липсата на явна статистическа значимост на пациентите с дефицит на VB12 и последващ ИМИ. Въпреки, че тези и други автори доказват корелация между намалените нива на VB12 и появата на MACE, ние не успяхме да докажем статистическа значимост на пациентите ни (въпреки явния рисков профил и коморбидности) по отношение на дефицит на VB12 спрямо контролната ни група, както и повишената честота на изява на MACE. Редно е да се подчертае, че изследваните пациенти с КАБ след каротидно стентирание са с различна атеросклеротична изява и съдови инциденти, като стойностите на HCY и ADMA са сигнификантно повишени независимо от VB12, като концентрациите на VB12 се доближават до тези в контролната група. Поради този факт ние не можем да препоръчаме категорично суплементация с фолиева киселина и VB12 при пациенти с КАБ и известни рискови фактори като първична профилактика срещу последващи рехоспитализации и смъртност. Още повече, че тази терапия не се доказва като ефективна и безопасна при някои контингенти болни. Campbell N et al. показват данни, че при пациенти на терапия с фолиева киселина и VB12 могат да възникват забавяне във фармакодинамичните и кинетични свойства на някои медикаменти, намаляване на абсорбцията на цинк, хиперсензитивни реакции, както и повишен афинитет към заразяване с някои тропически болести (малария). Не е за пренебрегване и факта, че повишените концентрации на суплементи могат да маскират някои хематологични заболявания.

Обсъждайки терапията с Vit B12 е необходимо да се подчертае, че по отношение на стойностите на Vit B 12 не открихме статистически значима разлика между групата пациенти с тежка каротидна артериална болест и контролната група. Въпреки това, някои други автори са показали, че високата доза витамин В 12 може да забави атеросклеротичната прогресия. Robertson J et al. разглеждат 421 пациента (215 мъже и 206 жени) на средна възраст 66 години, повечето от които с изявени рискови фактори за сърдечно – съдови заболявания. Установява се, че при 17 % има дефицит в плазмените концентрации на VB12. При тази група пациенти също се регистрират по – големи участъци от каротидна атеросклероза, респективно стенозите са по – голям процент. Dundar M. et al. правят връзка с високите стойности на ADMA с дефицитът на вит В12. Според тях ендотелната дисфункция, нарастването на ИМТ и началото на атеросклеротичната прогресия започват с намалена плазмена концентрация на VB12. При високи дози заместваща терапия с VB12 би могло да се повлияе на плазмената концентрация на ADMA и да се забави атеросклеротичния процес.

Ние опитахме да намерим определени стойности на биомаркерите ADMA и HCY, над които рискът от MACE нараства значително. Нашите статистически анализи показаха, концентрациите са съответно за ADMA > 0,91  $\mu\text{mol/L}$ , а за HCY > 12.25  $\mu\text{mol/L}$ . Yucel H et al. анализират също тези стойности при пациенти с исхемична болест на сърцето. Според тях плазмените концентрации на ADMA са 0.9 +/- 3. 0.7 +/- 3 ( $p = 0.01$ ), а на HCY 12.4 +/- 5, 9.8 +/- 2 ( $p = 0.03$ ), което кореспондира и с нашето изследване. Те доказват, че количеството на ADMA и HCY са повишени при пациенти с исхемична болест на сърцето и представляват независим рисков фактори за настъпването ѝ.

Особено ценни според нас са резултатите от проведения ROC анализ, чрез който установихме специфични cut – off стойности за ADMA и HCY в българска популация, над които рискът от MACE нараства значително (някои други автори, дискутирайки КАБ определят 0.66  $\mu\text{mol/L}$ , и >1.2  $\mu\text{mol/L}$  като cut – off стойности за ADMA). Тези твърдения се доказват от повечето изследователи, анализирали ADMA и HCY при пациенти с каротидна артериална болест, или генерализирана

атеросклероза, като някои от тях установяват убедително, че по – високите нива на ADMA са свързани с по – висок риск от MACE.

Въз основа на получените данни можем да обобщим:

1. Пациенти с КАБ (с или без каротиден стент) на възраст над 69,5 години (чувствителност 61 %, специфичност 73 %, AUC 0,63,  $p < 0,05$ ) с ADMA  $> 0,91$   $\mu\text{mol/L}$  и HCY  $> 12,25$   $\mu\text{mol/L}$  имат по-висока честота на MACE - 31,6 % в сравнение с 20,4 % за тези под 69,5 години ( $p < 0,001$ ). От друга страна, пациентите с предшестващ инсулт са с повишена честота на MACE (OR 3,503, CI 1,564 - 4,751), както и тези с преживян МИ (OR 4,289, CI 2,347 - 5,782,  $p < 0,05$ ).
2. Пациенти с КАБ (с или без каротиден стент) на възраст над 69,5 години с известна АХ и тютюнопушене и ADMA  $> 0,91$   $\mu\text{mol/L}$  и HCY  $> 12,25$   $\mu\text{mol/L}$  са с повишен риск от MACE (OR 3,377, CI 2,015 - 5.127).

## Изводи

1. В изследваната популация артериалната хипертония е най – значимият рисков фактор за възникване на мозъчен инсулт.
2. В изследваната група пациенти с каротидна артериална болест потенциалните рискови фактори за неблагоприятни сърдечно – съдови събития са предишен мозъчен инсулт и предшестващ миокарден инфаркт. Наличието на инсулт увеличава почти четири пъти риска от смърт.
3. Установява се, че пациентите с преживян мозъчен инсулт имат сигнификантно по – висока честота на артериална хипертония, захарен диабет тип 2 и тютюнопушене в сравнение с тези без инсулт.
4. Честотата на дислипидемии и обезитет не показва статистически сигнификантна разлика между групите пациенти с и без преживян инсулт.
5. При пациентите със сигнификантна каротидна артериална болест, независимо от това дали са с или без имплантиран стент, нивата на ADMA и HCY са статистически значимо по – високи спрямо контролната група – здрави доброволци без каротидна патология.
6. По отношение на стойностите на вит. В 12 не се установи статистическа значима разлика при пациентите с каротидна артериална болест към контролната група.

7. Чрез ROC – анализ се установиха cut – off стойности на изследваните биомаркери за повишен риск от MACE - > 0.91 Mmol/l. за ADMA и > 12.5 Mmol/l за HCY.
  
8. На базата на получените данни могат да се предложат следните прогностични модели:
  - 8.1. Пациентите с каротидна артериална болест (с или без каротиден стент) на възраст > 69.5 г.години със стойности на ADMA > 0.91 Mmol/l и HCY > 12.5 Mmol/l имат сигнификантно по – висока честота на MACE (мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, рехоспитализации и смъртност) в сравнение с тези на възраст < 69.5 години.
  
  - 8.2. Пациентите с каротидна артериална болест (с или без каротиден стент) на възраст > 69.5 години с известна артериална хипертония, тютюнопушене, ADMA > 0.91 Mmol/l и HCY > 12.5 Mmol/l са със статистически значим по – висок риск от MACE при проследяването, средно 6.1 години.

# Приноси

## Оригинални:

1. За пръв път у нас е проведено комплексно проучване на прогностичната роля на рисковите фактори и коморбидностите по отношение на сърдечно – съдови събития при пациенти със сигнификантна каротидна болест за 6.1 годишен период.
2. За пръв път в България е оценена прогностичната роля на специфичните биомаркери (ADMA и HCY) за настъпване на неблагоприятни сърдечно – съдови събития, като са дефинирани техните стойности, асоциирани с повишен риск.

## Потвърдителни:

1. Установява се, че пациентите с преживян инсулт имат значително по – висока честота на артериална хипертония, захарен диабет тип 2 и тютюнопушене в сравнение с тези без инсулт.
2. Потвърждава се, че артериалната хипертония е най–значимият рисков фактор за възникването на мозъчен инсулт. Наличието на артериална хипертония повишава почти четири пъти риска от инсулт.
3. Потвърждава се, че нивата на биомаркерите ADMA и HCY са сигнификантно по – високи при пациенти с каротидна артериална болест с или без стент, спрямо здрави лица.

4. Потвърждава се ролята на възрастта, артериалната хипертония и тютюнопушенето като основни прогностични фактори в дългосрочен план при пациенти с каротидна артериална болест

## Списък на статиите, свързани с дисертационния труд:

1. Garev A, Runev N, Petrova J, Manov E, Pancheva R, Pencheva V: ARE WE ABLE TO PREDICT MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN BULGARIAN PATIENTS WITH SIGNIFICANT CAROTID ARTERIAL DISEASE? ARCHIVE 2023 MEDICA 1 PAG 267, DOI: 10.19193/0393-6384\_2023\_1\_41.
2. A. Garev, N. Runev, Yu. Petrova, E. Manov, R. Pancheva, V. Pencheva. Carotid artery disease – is there anything new in diagnosis and treatment? – General Medicine, 24, 2022, № 5, 53-58.
3. Garev A, Runev N, Petrova J, Manov E, Pancheva R, Pencheva V: Is there biomarkers of prognostic significance in patients with carotid artery disease? Cardiovascular diseases, 2023.

