

**Полово обусловени характеристики на острите
коронарни синдроми: роля на стероидните
хормони, оксидативния стрес и възпалението**

Д-р Ния Емилова Семерджиева

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за придобиване
на научна и образователна степен “Доктор”
по специалност “Кардиология”**

Научен ръководител:

Проф. д-р Стефан В. Денчев, д.м.

Научно жури:

Председател:

1. Проф. д-р Стефан В. Денчев, д.м.

Членове:

2. Проф. д-р Младен В. Григоров, д.м.н.

3. Доц. д-р Елина Г. Балтаджиева-Трендафилова, д.м.

4. Проф. д-р Мария Х. Миланова, д.м.

5. Доц. д-р Николай М. Рунев, д.м.

София, 2015

Дисертационният труд съдържа **163** страници, онагледен е с **87** таблици, **43** фигури и **1** снимка.

Библиографията съдържа **435** литературни източници, от които **14** на кирилица и **421** на латиница.

Изследванията, свързани с дисертационния труд са проведени в УМБАЛ „Александровска“, Клиника по кардиология, Централна клинична лаборатория, Катедра биохимия, МУ-София, Институт по микробиология, БАН и Национална генетична лаборатория.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен Катедрен съвет при катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“.

Проучването е финансирано по проекти:

1. „Оценка на влиянието на дехидроепиандростерона при остри коронарни синдроми – половообусловени различия.“ Договор № 6-Д/2012 г., „Млад изследовател“, МУ София, 2012.
2. „Роля на антиоксидантния ензим екстрацелуарна супероксиддисмутаза и генетичния полиморфизъм R213G за свързани с пола различия при остър коронарен синдром.“ Договор № 5-Д/2013 г., „Млад изследовател“, МУ София, 2013.

Научна специалност „Кардиология“ – шифър 03.01.47

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.12.2015 г. от 14:30 часа в аудиторията на Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Георги Софийски“ № 1.

Материалите по дисертационния труд са на разположение при секретаря на Катедрата.

Номерацията на фигурите и таблиците не отговаря на тази в дисертационния труд.

Съдържание

I. Въведение	7
II. Цел и задачи	8
1. Цел	8
2. Задачи	8
III. Материали и методи	9
1. Материали	9
1.1. Изследвана група	9
1.2. Биологичен материал	11
2. Методи	11
2.1. Клинични методи	11
2.2. Биохимични методи	12
2.3. Имунологични методи	12
2.4. Усилена с частици имунонефелометрия	13
2.5. Генетичен анализ	13
2.5.1. Изолиране на високомолекулна ДНК от венозна кръв	13
2.5.1.1. Метод на изсолване на белтъците	13
2.5.1.2. Метод на фенолна екстракция	14
2.5.1.3. Концентриране (преутаяване, измиване и разтваряне) на ДНК	14
2.5.2. Полимеразно-верижна реакция	14
2.5.2.1. Принцип на PCR	15
2.5.2.2. Качествена оценка на амплифицираните чрез PCR фрагменти	15
2.5.3. Рестрикционен анализ	15
2.5.4. Генетичен анализ на полиморфизма есSOD-R213G	15
2.6. Инструментални методи	16
2.6.1. Ехокардиография	16
2.6.2. Сърдечна катетеризация и селективна коронарна артериография	16
2.6.3. Определяне продължителността на коригирания спрямо сърдечната честота QT интервал (QTc) и дисперсията на реполяризацията (QTcd)	16
2.6.4. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия	17
2.7. Статистически методи.....	18
2.7.1. Описателни методи	18
2.7.2. Методи за проверка на хипотези	18

2.7.3. Методи за проверка на зависимости	18
2.7.4. Регресионен анализ	19
2.8. Други статистически методи	19
IV. Резултати	20
1. Клинични, ангиографски характеристики и лечение на острата коронарна болест - свързани пола различия	20
2. E2, T, DHEA-S при остър коронарен синдром	30
3. Дислипидемии и оксидативно модифицирани LDL	35
4. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза	43
5. Генен вариант есSOD- R213G	46
6. Възпалителни маркери – брой левкоцити и С-реактивен протеин.....	47
7. Сърдечната честота, QTc интервал, дисперсията на реполаризацията (QTcd)	52
8. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия	56
9. Прогностично значение на пола при ОКС	60
V. Обсъждане	62
1. Клинична, ангиографска характеристика и лечение на острата коронарна болест – половообусловени различия	62
2. Полови хормони - E2, T, DHEA-S	66
2.1. E2, T, DHEA-S - връзка с тежестта на коронарната болест	66
2.2. E2, T, DHEA-S и възпалителна реакция при ОКС	66
2.3. Връзка на E2, T, DHEA-S с левокамерното увреждане	67
2.4. Прогностично значение на половите хормони	67
2.5. Полови хормони при ревакуларизирани пациенти.....	69
3. Дислипидемии и оксидативно модифицирани LDL	70
3.1. Оксидативно модифицирани LDL при ревакуларизирани пациенти.....	72
4. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза	73
4. 1. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза при ревакуларизирани пациенти.....	73
5. Генетичен вариант есSOD R213G	74
6. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин	73
6.1. Нива на възпалителни маркери – полови различия	73
6.2. Възпаление и левокамерно увреждане - полови различия.....	74
6.3. Прогностично значение на възпалението.....	75
6.4. Възпалителни маркери при ревакуларизирани пациенти.....	74

7. Сърдечна честота и показатели на реполяризацията	75
8. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия	77
VI. Изводи.....	78
VII. Приноси.....	79

Използвани съкращения

На кирилица

ОКС – остър коронарен синдром

ОМИ – остър миокарден инфаркт

НАП – нестабилна стенокардия

КБ – коронарна болест

ИБС – исхемична болест на сърцето

ПКИ – перкутанни интервенции

АКБ – аорто-коронарен байпас

ХБ – хипертонична болест

ЗД – захарен диабет

ФИ – фракция на изтласкване

ИКСО – индекс на телесистолния обем

ΔФИ – промяна във ФИ на шести месец след ОКС

ΔИКСО – промяна в ИКСО на шести месец след ОКС

СК – сърдечна катетеризация

СКАГ – селективна коронарна артериография

АДФ – антагонисти – аденозин-дифосфат рецепторни антагонисти

КА – калциеви антагонисти

КТ – камерна тахикардия

Англоезични съкращения

NSTEMI – остър коронарен синдром без ST елевация

STEMI – остър коронарен синдром с персистираща ST елевация

E2 – 17β- естрадиол

T – тестостерон

DHEA-S – дехидроепиандростерон-сулфат

TChol – общ холестерол

HDL – липопротеини с висока плътност

LDL – липопротеини с ниска плътност

VLDL – липопротеини с много ниска плътност

TG – триглицериди

hsCRP – високосензитивен C-реактивен протеин

WBC – брой левкоцити

oxLDL – оксидативно модифицирани LDL

ecSOD – екстрацелуларна супероксиддисмутаза

QTc – коригиран спрямо сърдечната честота QT интервал

QTc min – минимален, коригиран спрямо сърдечната честота QT интервал

QTc max – максимален, коригиран спрямо сърдечната честота QT интервал

QTcd – дисперсия на коригирания QT интервал

FMD – кръвоток-медирана вазодилатация

L-FMC – индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция

BMI – индекс на телесната маса

ACE –I – ангиотензин-рецепторни инхибитори

ARB – ангиотензин-рецепторни блокери

I. Въведение

Икономическият товар, който налага лечението на сърдечно-съдовите заболявания в Европа нараства в последните десетилетия, с повишаване честотата и лошия контрол на рисковите фактори. Динамично променящите се социално-икономически условия и начин на живот в държави в Африка, Азия, Латинска Америка и Средния Изток са в основата на преход в епидемиологията на сърдечно-съдовите заболявания от традиционно преобладаващи в миналото към нови, като хипертоничната болест и исхемичната болест на сърцето (Maas, Stewart). Данни от Националното проучване върху здравето и храненето в САЩ (NHANES) показват, че в последните две десетилетия при жените на средна възраст (35-45 г.) честотата на миокардния инфаркт се увеличава, като се наблюдава тенденция за понижение на този показател при мъжете в същата възрастова група (Maas).

Според доклад на Световната Здравна Организация усложненията на коронарната атеросклероза, основно място сред които имат острите коронарни синдроми, са най-честата причина за смърт при възрастни индивиди, изпреварвайки смъртността от инсулт и неопластични заболявания (Maas). Различията в клиничната изява на коронарната болест при двата пола се обсъждат в световен мащаб от повече от петдесет години. Една от насоките, в търсене на обяснение за тях, е изясняване ролята на половите хормони в патогенезата коронарната атеросклероза. Преобладаващият брой проучвания, изследващи този проблем, включват предимно пациенти със стабилна стенокардия. Въпросът, дали половите хормони повлияват механизмите, клиничното протичане и прогнозата на острата коронарна болест остава неизяснен. В България към момента липсва подобно изследване.

II. Цели и задачи

1. Цел

Цел на настоящето проучване е изследването на нивата на половите хормони, връзката им с оксидативния стрес, възпалението, прогностични електрокардиографски маркери и неинвазивни показатели за съдова реактивност при остра коронарна болест.

2. Задачи

1. Да се оцени наличието и вида на различията между двата пола в клиничното представяне и прогнозата при остър коронарен синдром.
2. Да се изследва връзката на половите стероиди 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат с оксидативния стрес, антиоксидантната ензимна активност, възпалението и клиничния изход при остра коронарна болест.
3. Да се анализира ролята на оксидативния стрес, ендогенни ензимни антиоксиданти и възпалението за миокардното увреждане и усложненията при острите форми на коронарна болест.
4. Да се изследва честотата и разпределението на генния вариант eсSOD-R213G в зависимост от пола, връзката му с нивата на половите хормони, оксидативни маркери, тежестта на коронарната болест и прогнозата при остър коронарен синдром.
5. Да се установят половосвързани различия в стойностите и прогностичното значение на електрокардиографските показатели – сърдечна честота (HR), коригиран QT интервал (QTc) и дисперсия на QTc (QTcd) и връзката им с нивата на половите хормони при остра коронарна болест.
6. Да се оценят и сравнят по полов признак, промените в предизвиканата от понижен кръвоток вазоконстрикция (L-FMC) и кръвоток-медираната вазодилатация (FMD) на брахиалната артерия при остър коронарен синдром и значението им за клиничния изход.

III. Материали и методи

1. Материали

1.1. Изследвани лица

Изследвани са 326 пациенти (170 мъже, 52% и 156 жени, 48%), приети с диагноза остър коронарен синдром, в Кардиологична клиника на УМБАЛ 'Александровска', София. От тях 259 (144 мъже, 56% и 115 жени, 44%) са хоспитализирани в периода 01.07.2011 г. - 01.05.2014 г. и проследени за една година. Данните за 67 от пациентите с ОКС (44 жени и 23 мъже) са получени в периода 2006-2007 г. Тази група е проследена ретроспективно след средно седем години. При всички болни са регистрирани атеросклеротични рискови фактори, атипична стенокардна симптоматика, вида на провежданата антиисхемичната терапия при хоспитализацията и честотата на настъпилите неблагоприятни събития (исхемично-обусловени рехоспитализации, реваскуларизации, повторен остър коронарен синдром, исхемичен инсулт и смърт, независимо от причината) (табл. 1-4).

Таблица 1. Демографски профил, рискови фактори за атеросклероза, сбор по SYNTAX, показатели за левокамерна систолна функция в изследваната група

Група/показател	Пациенти с ОКС n, %	Мъже с ОКС n, %	Жени с ОКС n, %
Пол (n,%)	326 (100%)	170 (52%)	156 (48%)
Възраст (год.)	63,9 ± 12,4	61,3 ± 13,0	66,8 ± 11,1
Хиперт. болест (n,%)	281 (86,2%)	141 (82,9%)	140 (89,7%)
Захарен диабет (n,%)	107 (32,8%)	56 (32,9%)	51 (32,7%)
Дислипидемия (n,%)	225 (70,3%)	119 (71,9%)	106 (69,3%)
Тютюнопушене (n,%)	135 (43,7%)	102 (63%)	33 (22,4%)
SYNTAX сбор	13,38 ± 10,11	15,05 ± 9,96	11,41 ± 9,99
ФИ1	52,01 ± 11,16	51,40 ± 10,29	53,18 ± 12,72
ИКСО1	33,11 ± 16,51	34,69 ± 16,08	29,95 ± 17,14
ФИ2	53,39 ± 10,89	52,05 ± 19,97	55,05 ± 12,15
ИКСО2	35,6 ± 18,73	38,32 ± 19,01	30,96 ± 17,66
ΔФИ	1,40 ± 8,15	1,36 ± 8,63	1,46 ± 7,42
ΔИКСО	3,23 ± 12,83	4,05 ± 14,84	1,88 ± 8,62

Таблица 2. Демографски профил и рискови фактори за атеросклероза при пациентите с нестабилна стенокардия (НАП)

Група/показател	Пациенти с НАП n, %	Мъже с НАП n, %	Жени с НАП n, %
Пол (n,%)	145 (44%)	60 (41%)	85 (59%)
Възраст (год.)	61,8 ± 10,9	59,2 ± 12,7	63,7 ± 9,2
Хиперт. болест (n,%)	123 (84,8%)	51 (85%)	72 (84,7%)
Захарен диабет (n,%)	43 (29,7%)	14 (23,3%)	29 (31,1%)
Дислипидемия (n,%)	95 (67,9%)	40 (70,2%)	55 (66,3%)
Тютюнопушене (n, %)	43 (29,7%)	28 (51,9%)	15 (19,7%)

Таблица 3. Демографски профил и рискови фактори за атеросклероза при пациентите с остър коронарен синдром без ST елевация (NSTEMI)

Група/ Показател	Пациенти с NSTEMI n, %	Мъже с NSTEMI n, %	Жени с NSTEMI n, %
Пол (n,%)	67 (21%)	36 (54%)	31 (46%)
Възраст (год.)	69,8±12,6	69,6±12,9	70,7±12,4
Хиперт. болест (n,%)	64 (95,5%)	34 (94,4%)	30 (96,8%)
Захарен диабет (n,%)	23 (34,3%)	14 (38,9%)	9 (29%)
Дислипидемия (n,%)	51 (77,3%)	27 (75%)	24 (80%)
Тютюнопушене (n, %)	31 (46,3%)	23 (63,9%)	8 (25,8%)

Таблица 4. Демографски профил и рискови фактори за атеросклероза при пациентите с остър миокарден инфаркт (STEMI)

Група/ Показател	Пациенти със STEMI n, %	Мъже със STEMI n, %	Жени със STEMI n, %
Пол	114 (35%)	74 (65%)	40 (35%)
Възраст (год.)	63,1±13,0	59,9±11,7	71,1±11,7
Хиперт. болест (n,%)	94 (82,5%)	56 (75,7%)	38 (96,8%)
Захарен диабет (n,%)	41 (36%)	28 (37,8%)	13 (32,5%)
Дислипидемия (n,%)	79 (69,3%)	52 (70,3%)	27 (67,5%)
Тютюнопушене (n, %)	61 (59,5%)	51 (70,8%)	10 (25%)

Пациентите, при които са изследвани липидния профил, показателите за възпаление, оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, електрокардиографските маркери и генния вариант есSOD-R213G в острата фаза и при проследяване на шести месец (трети месец за FMD и L-FMC) са представени на табл. 5.

Таблица 5. Изследвани показатели в острата фаза и при проследяване (на трети/шести месец) след коронарен синдром - разпределение според пола

Група/показател	Пациенти с ОКС n, %	Мъже с ОКС n, %	Жени с ОКС n, %	Проследени мъже/жени
TChol, LDL, HDL, TG	240 (73,6%)	111	129	-
E2, T, DHEA-S	136 (41,7%)	77	59	-
oxLDL	107 (32,8%)	57	50	40 (20/20)
есSOD	71 (21,8%)	33	38	42 (20/22)
hsCRP	199 (61%)	104	95	56 (32/24)
WBC	176 (54%)	95	81	-
R213G	102 (31,3%)	55	47	-
HR, QTc, QTc min, QTc max, QTcd	121 (37,1%)	62	59	77 (39/38)
L-FMC	49 (15%)	28	21	22
FMD	73 (22,4%)	35	38	22

Критерии за изключване от проучването са: известно ендокринно заболяване, засягащо хипофизата и надбъбречните жлези, диагностициран вторичен хипогонадизъм, остри възпалителни заболявания, хронични заболявания, свързани с повишена възпалителна активност (ревматологични, гастроентерологични и др.), неопластични процеси и голяма несърдечна оперативна интервенция в последните 14 дни.

Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие, което е в съответствие с изискванията на местната етична комисия и Декларацията от Хелзинки.

1.2. Биологичен материал

При пациентите е взета по 6 ml периферна кръв чрез венепункция в епруветки, съдържащи антикоагулант (К₃ЕДТА). Плазмата е отделена чрез центрофугиране за 15-20 min/12000 xg. Пробите са съхранени при температура -20°C или -80°C за период от една година. От клетъчния концентрат е екстрахирана ДНК, която е замръзена до провеждане на тестовете.

2. Методи

2.1. Клинични методи

Диагнозата остър коронарен синдром е поставена при наличие, поне на два от следните критерии (в съответствие с ръководство на Европейското кардиологично дружество) (Намм):

- стенокарден пристъп в покой с продължителност над 20 мин.;
- ЕКГ данни за новопоявила се и задържаща се депресия на ST сегмента >1 мм или негативна Т вълна > 3 мм в две или повече ЕКГ отвеждания;
- новопоявило се сегментно нарушение в кинетиката на лява камера при ехокардиографско изследване;
- повишени стойности на креатин-фосфокиназа фракция МВ и/или на високо-сензитивния тропонин Т (СРК – МВ и/или hsTnT).

Събрана е информация за традиционните рискови фактори. Диагнозата хипертонична болест е поставена според критериите на Европейското дружество по хипертония и Европейското кардиологично дружество (Мансиа). По отношение на диагнозата захарен диабет са спазвани дефинициите на Международната диабетна асоциация (А1Асоцj).

Нарушенията в липидния профил са диагностицирани като отклонения от препоръчителните стойности на липидните фракции при индивиди с нисък сърдечно-съдов риск на Европейското дружество по кардиология и Европейското общество по атеросклероза за лечение на дислипидемиите (Reiner).

За наличие на хронична бъбречна недостатъчност са приети случаите на трайно понижени нива на креатининов клирънс (CrCl < 60 ml/min), съгласно критериите на Международната асоциация по нефрология (Willis).

Гинекологичните заболявания и усложненията на бременността, за които се предполага, че повишават риска за остър коронарен синдром (патологична менопауза, прееклампсия, еклампсия, спонтанен аборт, преждевременно раждане, раждане на плод с ниско за възрастта тегло) са регистрирани по анамнестични данни и са съобразени с дефинициите на Световната Здравна Организация, Американската асоциация по клинична ендокринология и Европейското кардиологично дружество (Di Rentzo, Regintz-Zagrosek).

2.2. Биохимични методи

Нивата на TChol, LDL, HDL и TG са изследвани с ензимни колориметрични тестове. Оценката на плазмените нива на LDL и HDL е проведена в два последователни етапа: отделянето им от плазмата чрез разрушаване на другите липидни фракции (TG, VLDL) и специфични ензимни реакции, при които се получава холестерон. Холестеронът е определен количествено, чрез реакция с хиноново багрило или хинонов пигмент. Концентрациите на липидните фракции са изчислени по формули от отношението на абсорбцията на светлина с определена дължина на вълната на пробата и готови реакционни смеси - калибратор или стандарт.

Активността на есSOD е изследвана в плазма чрез ензимен метод с използването на реактив на фирмата Sigma Aldrich (Buchs, Switzerland). Същността на метода се състои в образуване на супероксидни аниони от системата ксантин/хипоксантин. В присъствие на есSOD, част от супероксидните аниони се редуцират, а нивата на останалите са отчетени с промяна в оптичната плътност на съдържащия се хроматоген в сместа.

Определянето на активността на СРК в плазмата включва ензимен метод и няколко последователни етапа. След активиране с N-ацетил-цистеин (НАС), СРК е използвана като катализатор при дефосфорилиране на креатин-фосфат до креатин. В свързана реакция глюкозата е подложена на фосфорилиране, след което на окисление. Един от продуктите на последната реакция е редуцирания никотинамид-аденин-динуклетотид фосфат (NADPH). Скоростта на образуването на NADPH, която е пропорционална на активността на СРК, е определена фотометрично.

2.3. Имунологични методи

Активността на МВ изоформата на ензима СРК в плазмата е определена след инхибиране с антитяло на СК-М. Ензимна активност на ВВ изоформата на СРК се установява изключително рядко в серума. Поради това, активността на СК-В субединицата съответства на нивата на СК-М.

Определянето на плазмените концентрации на високосензитивният сърдечен тропонин Т, 17 β -естрадиола, тестостерона и дехидроепиандростерон-сулфата е проведено с имунологичен електро-хемилюминесцентен метод (ECLIA) с реактиви, контроли и калибратори на фирмата Roche Diagnostics (Manheim, Germany) и анализатор Elecsys 2010. Същността на метода за четирите показателя е еднаква. Пробата е инкубирана с два вида моноклонални антитела - биотинилирано и белязано с рутений, специфични за сърдечния тропонин Т и хормоните. След образуването на комплекс са добавени покрити със стрептавидин микрочастици. В резултат на взаимодействието на

биотина и стрептавидина, комплексът се свързва с твърдата фаза на подложка. Реакционната смес се аспирира в измервателна клетка, където микрочастиците се улавят магнитно на повърхността на електрод. Несвързаните вещества са отстранени с реактив. Към електрода е приложено напрежение, което индуцира хемилуминесцентна емисия. Последната е отчетена чрез светлинен усилвател в апарата. При определяне на концентрациите на изследваните съединения са използвани калибрационни криви, създадени специфично за всяко от съединенията.

Нивата на oxLDL са определени количествено с конкурентен ензимен имуносорбентен тест (ELISA). Изследването на oxLDL е проведено с реактив OxiSelect Human MDA-LDL ELISA kit на фирмата CellBiolabs (San Diego, CA, USA). При ELISA методът антигенът и антиятлото се адсорбират върху повърхност - плаки с голям брой ямки с плоски дъна. На всеки етап реагентите, които не са свързани специфично, могат да се отмият. Свързаните остават в комплекс върху повърхността. В първия етап в ямките се накапва разтвор на антигена. Оставен е за известно време, да се залепи върху дъната и стените на ямките, след което остатъкът на антигена е отстранен. Ямките са запълнени за определено време с разтвор на индиферентен белтък, най-често е използван говежди албумин. Неговата роля е да блокира пластмасата, за да предотврати неспецифична адсорбция на следващите реагенти върху повърхността. След отмиване, в ямките е накапан разтвор на първото антиятло. След период от време, необходимо за реакция с антигена и промиване на ямките е прибавено второ антиятло. Добавен е субстрат за цветна реакция, катализирана от ензима, с които е белязано първото или второто антиятло. Възможно е цветният продукт да е и неразтворим. На различните етапи от реакцията са оставени контроли – ямки без антиген, първо антиятло и/или второ антиятло. След протичане на реакцията, ямките - проби са сравнени с контролите. Резултатът е отчетен с фотометър (ELISA четец).

2.4. Усилена с частици имунонефелометрия

За определянето на плазмените концентрации на hsCRP е използван кит CradioPhasehsCRP на фирмата Simens. Пробите са изработени на имунонефелометрична система BN ProSpec (Dade Behring).

При усилената с частици имунонефелометрия полистиролови частици, наслоени с моноспецифично антиятло срещу hsCRP, аглутинират при свързването му с антигена от пробата. Интензитетът на разсеяната светлина зависи от концентрацията на hsCRP в пробата. Резултатът се изчислява автоматично по калибрационна крива, построена със стандарти с известна концентрация.

2.5. Генетичен анализ

2.5.1. Изолиране на високомолекулна ДНК от венозна кръв

2.5.1.1. Метод на изолване на белтъците

Етапи

- разрушаване на ядрата на кръвните клетки с хипотоничен солеви разтвор;
- утаяване на ядрата чрез центрофугиране;
- лизиране на ядрата с буфер (еритроцит-лизиращ буфер) и протеиназа К в про -

- теините губят структурата си и така се създават условия за по-лесно действие на протеиназата;
- изсолване на остатъците от белтък с преситен разтвор на NaCl;
- утаяване на ДНК с абсолютен алкохол.

2.5.1.2. Метод на фенолна екстракция

Към 500 µl от пробата се добавя 250 µl и равен обем фенол (250 µl) хлороформ - изоамилов алкохол (24:1). Разбърква се добре на вортекс и се центрофугира на 10 000 rpm за 5 min. Аспирира се надутайката. Към 500 µl обем от супернатанта се добавя 200 µl 8M амониев ацетат и 700 ml изопропанол. Остава се да престои за едно денонощие при температура -20° C, след което се центрофугира 3000 rpm за 15 минути при 18°C. Получената ДНК се промива с 80%-ен етанол, изсушава се за 5 min, и се разтваря в ТЕ буфер или стерилна дестилирана вода в обем 300µl до 1,5 ml според количеството ДНК и се оставя на клатачка за 12 часа.

2.5.1.3. Концентриране (преутаяване, измиване и разтваряне) на ДНК

Този тип предварителна обработка на биологичния материал се прилага при невъзможност за екстракция на достатъчно количество нефрагментирана ДНК след последователно използване на описаните по-горе методи.

Към 100 µl ДНК и 100 µl дестилирана вода, след разбъркване за 30 сек. с Vortex се прибавят 50 µl амониев ацетат и 300 µl изопропиллов алкохол. ДНК се оставя да преципитира едно денонощие при температура -20 °C, след което се центрофугира за 15 мин 10 000xg. Отлива се супернатанта и ДНК се промива с 500 µl 80%-тен етанол, след което се центрофугира за 15 мин x10 000xg. ДНК се изсушава за 30 мин. в термостат при температура 37 °C, след което се разтваря в ТЕ буфер или дестилирана вода.

2.5.2. Полимеразно-верижна реакция

Генетичният анализ за определяне есSOD-R213G е осъществен чрез амплификация и рестрикционен анализ. Полимеразно-верижната реакция (PCR) е метод, при който се извършва *in vitro* ензимно размножаване (амплификация) на избрани нуклеотидни последователности, ограничени от известни секвенции.

Във всяка амплификационна реакция участват:

- ДНК - едноверижна матрица, получена след термична денатурация на геномната ДНК;
- Таq-полимераза-осъществява процеса на размножаване на желаната ДНК последователност;
- праймери (зародиши) – представляват къси синтетични олигонуклеотиди (14–40 нуклеотида), комплементарни на участъци, ограничаващи размножаваната последователност. От тях започва синтезата на ДНК при всеки нов цикъл на PCR-реакцията. Нуклеотидната последователност на гена за есSOD в участък 4p15.3-4p15.1 се амплифицира като се използва следните сенс- и антисенс праймери:

SOD3-213F: 5'-GCGGCAACCA GGCCAGCGTG GA- 3'

SOD3-213R: 5'-GCGGCG CGAGAGCGAG TGCAA- 3'

- дезоксинуклеотидтрифосфати (дНТФ) - дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ. Служат като субстрат за изграждане на новосинтезиращата се верига, като се включват избирателно на принципа на комплементарност. Задължително условие е четирите типа дНТФ да присъстват в еквимоларни количества в реакционната смес;
- реакционен буфер - осигурява подходящото рН. Компонентите на буфера могат да варират качествено и количествено, в зависимост от изискванията на конкретната Taq-полимераза.

2.5.2.1 Принцип на PCR

След първоначална продължителна денатурация, която цели разделяне на двойно-спиралната верига на геномната ДНК, амплифицирането на желания участък се осъществява при многократно повтаряне на серия от цикли с определена температура, всеки от които включва следните три стъпки: термична денатурация, хибридизация и нарастване. Термичната денатурация осигурява при температура 90 до 95°C пълно разделяне на двойноверижната ДНК до едновержни матрици за амплификация. Хибридизация (annealing) се осъществява между праймерите и комплементарните им участъци от матричната едновержна ДНК. Нарастване (extension) включва синтезиране на нова, комплементарна на матричната, ДНК верига в посока 5'–3' при температура 72°C.

2.5.2.2. Качествена оценка на амплифицираните чрез PCR фрагменти

Продуктите на PCR се идентифицират с помощта на молекулни маркери. При агарозна електрофореза, маркерът се нанася успоредно с анализирания проби, и така се определя дължината на продукта. Методът дава възможност и за ориентировъчна оценка за добива на ДНК. Чрез залагането на отрицателна контрола (съдържа всички компоненти, необходими за протичане на реакцията, с изключение на матричната ДНК) се доказва, че реакционната смес не е замърсена със случайно попаднала чужда ДНК-матрица.

2.5.3. Рестрикционен анализ

Характерно за метода е използването на рестрикционни ендонуклеази (рестриктази), които разпознават строго специфични последователности, като се създават или респективно се унищожават вече съществуващи, в резултат на нуклеотидни промени рестрикционни места. След амплификацията на изследвания ДНК участък PCR продуктите са обработени с рестрикционна ендонуклеаза – Eco52I (EagI), която разпознава създадената нуклеотидна промяна (подчертана по-горе, кодираща замяната на аминокиселината Arg с Gly) и унищожават рестрикционното място. Наличието на естествено присъстващо място за действие на рестриктазния ензим изключва фалшиво отрицателни резултати. Получените фрагменти се разделат по молекулна маса в агарозна електрофореза с 3%-тен гел.

2.5.4. Генетичен анализ на полиморфизма *esSOD-R213G*

Първоначално локуса, в участък 4p15.3-4p15.1 беше идентифициран с онлайн програмата BLAST. В него беше определено мястото на полиморфния локус:

GCGGCAACCA GGCCAGCGTG GAGAACGGGA ACGCGGGCCG GCGGCTGGCC 24410859
TGCTGCGTGG TGGGCGTGTG CGGGCCCGGG CTCTGGGAGC GCCAGGCGCG 24410909
GGAGCACTCA GAGCGCAAGA AGcggcgcg cgagagcgag tgcaaggccg 24410959
cctgagcgcg gccccaccg ggcggcgcc agggaccccc gagggcccc 24411009
tctgcctttg agcttctct ct

и на праймерите.

При рестрикционния анализ е използвана рестриктаза Eco52I (EagI), която разпознава следния участък:

5'...C↓G G C C G...3'
3'...G C C G G↑C...5'

Последният гуанозинов участък в 3' края на reverse праймера, SOD3-213R не съответства с последователността в 5'-CGGCGG-3', близо до кодон 213 на гена за есSOD. Това създава рестрикционно място за ензима Eco52I (5'-CGGCCG-3') в продукта на PCR. Ако кодон 213 е CGG (кодира аргинин) от PCR продуктът, който съдържа ДНК с продължителност 104-bp се получават два ДНК фрагмента с големина 23 и 81-bp, след обработване с Eco52I. Ако кодон 213 е GGG (алел, кодиращ глицин), 104-bp PCR продукт не се срязва от ензима.

2.6. Инструментални методи

2.6.1. Ехокардиография

Ехокардиографското изследване е осъществено с помощта на апарати Aloka ProSound 10 (Hitachi Aloka Medical) и Sonos 5500 (Hewlett-Packard) с 2,5 – 4 MHz трансдюсер. При оценката на телесистолния обем и фракция на изтласкване на лявата камера е използван модифицирания метод на Симпсън и апикална позиция, при пациент в ляво странично положение. Резултатите от измерванията в четирикухинен и двукухинен срез се осредняват (Lang).

2.6.2. Сърдечна катетеризация и селективна коронарна ангиография

Сърдечната катетеризация (СК) и селективна коронарна ангиография (СКАГ) - катетеризиране и впръскване на контрастно вещество в камерите и селективно в коронарните артерии са проведени в специално оборудвана ангиографска лаборатория с апарати Simens Coroscor Plus и Philips Alura XP 20. Чрез феморален достъп, с модифицирана техника по Seldinger, са сондирани последователно ствола на ЛКА и ДКА, като е осъществена селективна лява и дясна коронарна ангиография (СКАГ). Направени са задължително минимум пет проекции на лявата коронарна артерия (ЛКА) и минимум две ортогонални проекции на дясната коронарна артерия (ДКА). Определяне на степента на стенотичните промени на коронарните артерии е направено визуално и с програмите за количествена оценка на съветните ангиографски апарати.

2.6.3. Определяне продължителността на коригирания спрямо сърдечната честота QT интервал (QTc) и дисперсията на QTc (QTcd)

Продължителността на QT интервала е определена чрез измерване на разстоянието от началото на QRS комплекса до края на T вълната от ЕКГ записи от повърхността на тялото. При наличие на U вълна, непосредствено след T вълната, за край на QT

интервала се приема точката на преход (границата) между Т и U вълната. Ако Т вълната не може да се оцени, поради нисък волтаж, не са направени измервания в тези отвеждания и те се изключват от анализа. Използвани са само ЕКГ, в които могат да се анализират поне осем отвеждания. Изключени са пациентите, провеждащи терапия с антиаритмици и други медикаменти, които удължават QT интервала, тези с предшестващо нарушение на вълнакамерната проводимост (ляв бедрен блок - ЛББ, десен бедрен блок – ДББ, неспецифичен вълнакамерен блок), пациенти с постоянни електрокардиостимулатори и тези с левокамерна хипертрофия (МКП/ЗСЛК >12 мм). За изключване на ефекта на сърдечната честота върху QT интервала, последният е коригиран според формулата на Bazett: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ ($RR = 60/\sqrt{СЧ}$). Дисперсията на коригирания QT интервал е изчислена от разликата между максималния и минималния QTc интервал в един електрокардиографски запис. За всеки пациент се анализирани сърдечната честота (HR), QTc интервала, неговите минимални (QTcmin) и максимални (QTcmax) стойности, както и QTcd интервала при хоспитализацията и след проведена перкутанна интервенция или няколкодневна медикаментозна терапия. Сърдечната честота и продължителността на QTc са определени автоматично с ЕКГ апарат Schiller AT-102, а QTcmin и QTcmax ръчно. Методът е валидиран с оценка на последните показатели от двама независими изследователи от 25 случайно подбрани ЕКГ записи.

2.6.4. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия

Индуцираната от понижен кръвоток в брахиалната артерия вазоконстрикция (L-FMC) е оценена по методика, описана от Spiro и сътр. (Spiro). Кръвоток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия (FMD) е проведена по стандартен протокол, съобразен с ръководството за ултразвукова оценка на ендотел-зависимата кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия (Corretti). Изследването се провежда сутрин, след дванадесетчасов интервал без прием на храна, кафе, алкохол, тютюнопушене. В деня на изследването пациентът не трябва да е приемал антихипертензивни медикаменти. При пациенти със стенокардна симптоматика, при необходимост е позволено използването на сублингвален нитроглицерин. Брахиалната артерия се изобразява с 3-11 MHz трансдюсер на апарат Hewlett-Packard Sonos 5500 на 2-10 см над олекранона в лонгитудинална проекция. Записва се сигнал в продължение на пет сърдечни цикъла. Осъществява се компресия на предмишницата с маншет на апарат за артериално налягане до 200 mmHg или 50 mmHg по-високо от измереното систолно налягане на пациента (приема се по-високата стойност). Задържа се пет минути, след което маншета рязко се отпуска. Отчитат се три стойности: изходния диаметър на брахиалната артерия, диаметърът на артерията в хода на компресията, след като са изминали 4 мин. и 30 сек. (индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция) и диаметърът на артерията след декомпресия (максималната вазодилатация в отговор на активна хиперемия). Диаметрите се определят като средна аритметична стойност от няколко измервания на различни нива по протежението на артерията, от ендотелна до ендотелна повърхност по линия, перпендикулярна на дългата ос на съда в теледиастола.

Кръвоток-медираната вазоконстрикция и вазодилатация се изчисляват като промяна на изходния размер на брахиалната артерия (в проценти) спрямо размера, след

компресия в продължение на 4 мин. и 30 сек. за L-FMC и след отпускане на маншета, последвало 5-минутна компресия за FMD. Използвани са следните формули:

$$L-FMC = \frac{\text{Диаметър при компресия (4 мин. и 30 сек.)} - \text{Изх. диаметър}}{\text{Изходен диаметър}} \times 100$$

$$FMD = \frac{\text{Диаметър след 5 мин. компресия} - \text{Изх. диаметър}}{\text{Изходен диаметър}} \times 100$$

Изследването е проведено в първите 48 часа след реваascularизацията или в рамките на болничния престой при пациентите с консервативно лечение.

2.7. Статистически методи

2.7.1. Описателни методи

- a. описателна статистика на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, 95% доверителен интервал на средната;
- b. честотен анализ на качествени променливи - честоти, изразени като абсолютна стойност и в проценти.

2.7.2. Методи за проверка на хипотези

- a. тестове за проверка на вида на разпределението:
 - тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov). Не е в сила при големи извадки с екстремни стойности на променливата, както и при извадки с по-малко от 20 случая.
 - тест на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) - в посочените случаи, когато тестът на Колмогоров-Смирнов е неприложим.

2.7.3. Методи за проверка на зависимости

a. параметрични:

- Т-тест за две независими извадки и Т-тест за две зависими извадки – при проверка на зависимост между променливи, които имат нормално разпределение.
- еднофакторен дисперсионен анализ – приложим за оценка на зависимости на категорийна променлива с повече от две категории с количествени променливи, които имат нормално разпределение.

b. непараметрични:

- изследват зависимости между две категорийни променливи: хи-квадрат (χ^2 , Chi square test) тест и точни тестове на Фишър (Fisher's exact tests) - алтернатива на хи-квадрат теста, когато не са изпълнени условията за прилагането му;
- тест на Ман-Уитни (Man-Whitney U test) – прилага се при променливи в две големи (>20 случая) групи, поне едната от които няма нормално разпределение;
- тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis test) - анализира връзката между две променливи, когато разпределението на количествената променлива, не е нормално, а качествената има повече от една категория.

c. корелационен анализ:

- параметричен - изследва зависимост между две количествени променливи с нормално разпределение.

- непараметричен - изследва зависимост между две количествени променливи, една от които няма нормално разпределение.

d. оценка на силата на зависимости:

- $<0,3$ - слаба зависимост;
- $0,3-0,5$ - умерено силна зависимост;
- $0,5-0,7$ - значима зависимост;
- $0,7-0,9$ - силна зависимост;
- $>0,9$ - много силна зависимост.

2.7.4. Регресионен анализ – изследва връзката между една дихотомна зависима променлива с качествени и количествени променливи.

2.8. Други статистически методи – ROC анализ (анализ на характеристичните криви) изследва диагностичното значение на даден маркер, чрез определяне на стойност с максимални чувствителност и специфичност (cut-off point). С използване на **метода на Kaplan-Meier** са построени кривите на преживяемост.

Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (p-value) е по-малка от критично ниво на значимост $\alpha=0,05$.

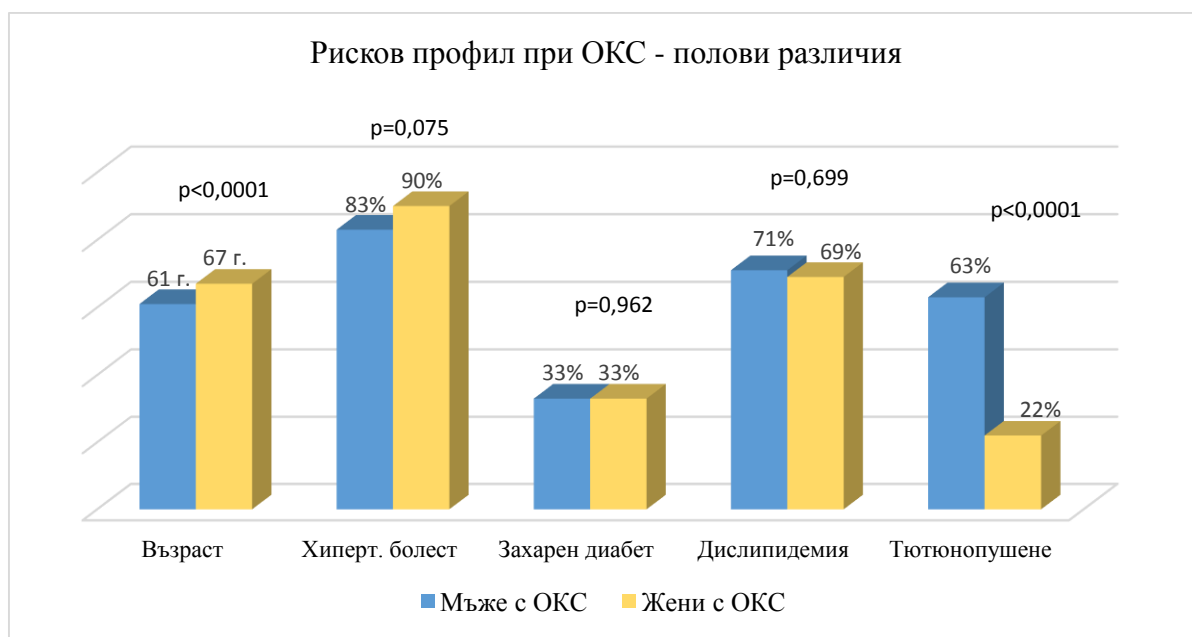
Статистическият анализ, свързан с дисертационния труд е проведен с програмата SPSS версия 19 (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) за Windows .

IV. Резултати

1. Клинични, ангиографски характеристики и лечение на острата коронарна болест - свързани с пола различия

В изследваната група с остър коронарен синдром жените са сигнификантно по-възрастни (мъже vs жени - 61г.±13г. vs 67г.±11г., $p<0,0001$). Тютюнопушенето е другият рисков фактор с различно разпространение при двата пола (мъже vs жени - 63% vs 22%, $p<0,0001$). При жените с остър коронарен синдром се наблюдава тенденция за по-висока честота на хипертонична болест (мъже vs жени - 83% vs 90%, $p=0,075$) (фигура 1).

Фигура 1. Традиционни атеросклеротични рискови фактори при остър коронарен синдром - полови различия



Разпространението на усложненията на бременността и гинекологичните заболявания, които се свързват с повишен риск за развитие на коронарна болест при изследваните жени с остър коронарен синдром е представено на фигура 2.

Фигура 2. Честота на специфични рискови фактори за коронарна атеросклероза при жени с остър коронарен синдром



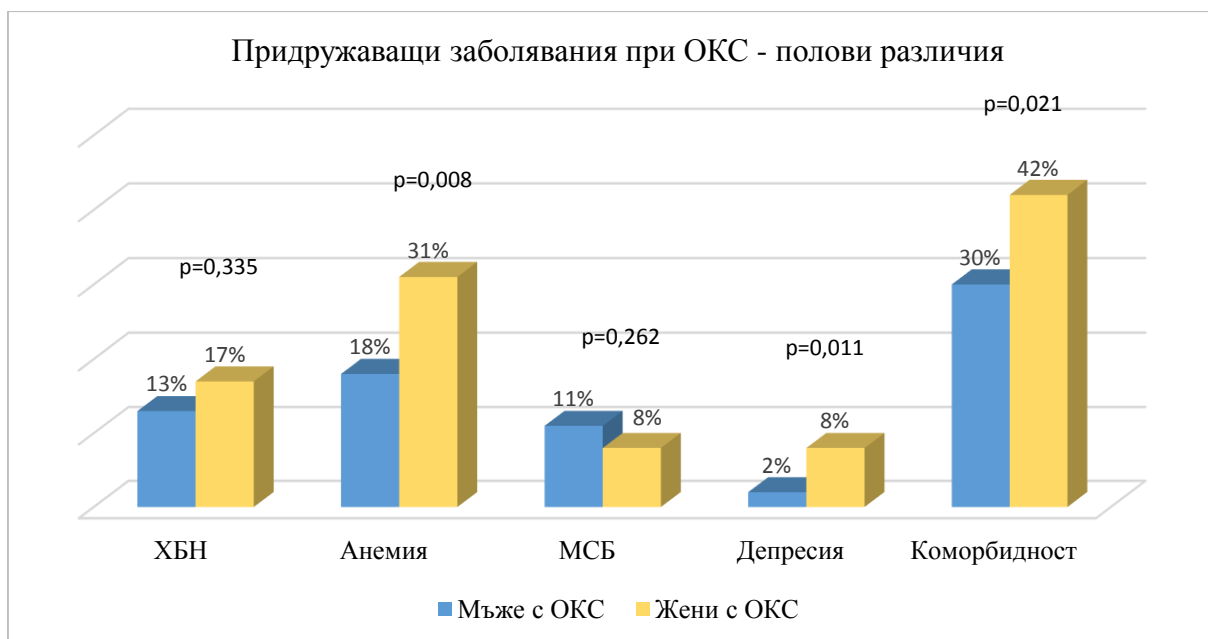
Таблица 6. Връзка на нивата на естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат с честотата на гинекологични заболявания и патологична бременност при ОКС

Полови хормони, n-54	E2	T	DHEA-S	SYNTAX сбор	Вид ОКС
Усложнение на бременността/ гинекологично заболяване	p=0,116	p=0,798	p=0,242	p=0,002	p=0,137
Гинекологично заболяване	p=0,724	p=0,801	p=0,151	p<0,0001	p=0,249

Нивата на никой от половите хормони - E2, T и DHEA-S, не се асоциира значимо с честотата на гинекологични и акушерски заболявания при изследваните жени с остър коронарен синдром (табл. 6). Гинекологичната и акушерска патология се среща значимо по-често при пациентките с по-високостепенна и разпространена обструктивна коронарна болест (p=0,002), но не се асоциира с вида на острия коронарен синдром (p=0,137). Подобни резултати се получават при изследване на гинекологичните заболявания, независимо от усложненията на бременността (табл. 6).

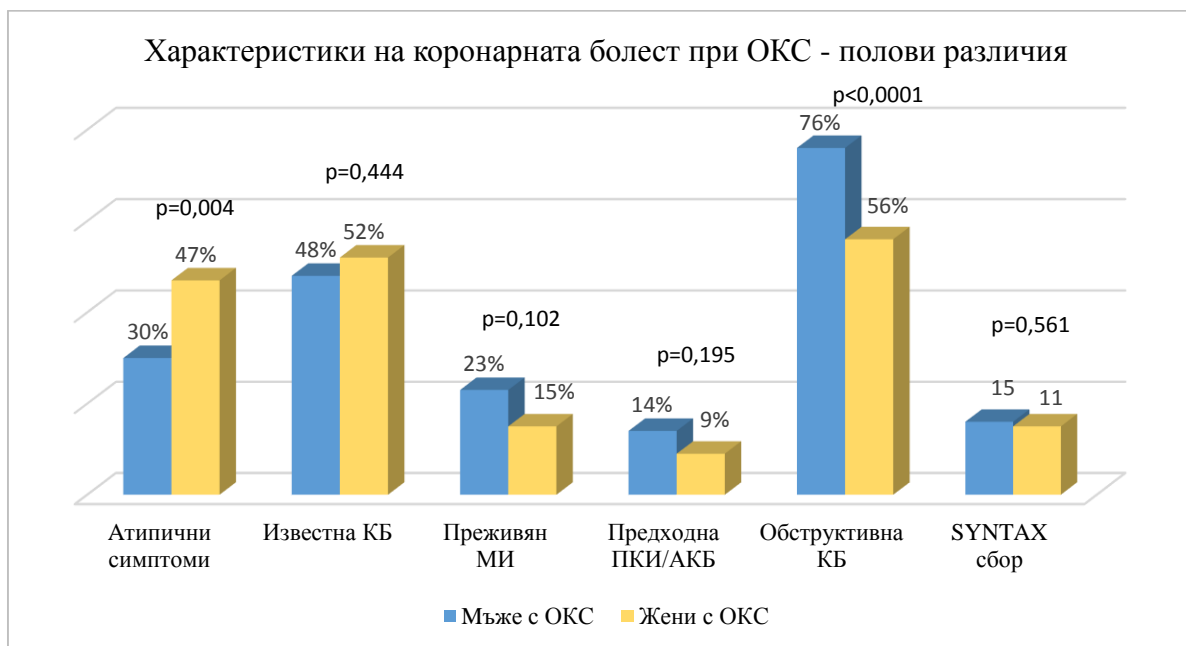
В групата на жените с остър коронарен синдром в това проучване се установяват значимо по-често няколко придружаващи хронични заболявания (хронична бъбречна недостатъчност - ХБН, анемия, мозъчно-съдова болест - МСБ и депресия) (мъже vs жени - 30% vs 42%, p=0,021). От тях анемията (мъже vs жени - 18% vs 31%, p=0,008) и депресията (мъже vs жени - 2% vs 8%, p=0,011) самостоятелно са разпространени със сигнификантно по-голяма честота при пациентите от този пол (фиг. 3).

Фигура 3. Придружаващи заболявания при остър коронарен синдром – свързани с пола различия (ХБН – хронична бъбречна недостатъчност, МСБ – мозъчно-съдова болест)



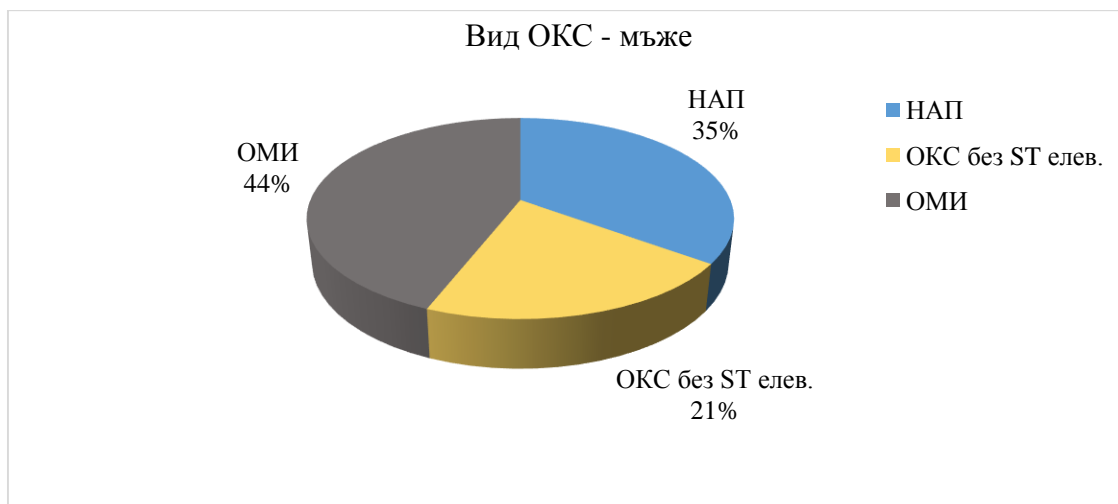
При хоспитализацията за остър коронарен синдром жените съобщават атипични симптоми по-често в сравнение с пациентите от мъжки пол (мъже vs жени - 30% vs 47%, $p=0,004$). Честотата на обструктивната коронарна болест е по-ниска (мъже vs жени - 76% vs 56%, $p<0,0001$), но тежестта на обструктивната коронарна атеросклероза, оценена със SYNTAX сбора е сходна при двата пола (мъже vs жени - 15 vs 11, $p=0,561$). Не установяваме, свързани с пола различия по отношение на анамезата за известна коронарна болест (мъже vs жени - 48% vs 52%, $p=0,444$), преживян миокарден инфаркт (мъже vs жени - 23% vs 15%, $p=0,102$) и предходна реваскуларизация (мъже vs жени - 14% vs 9%, $p=0,195$) (фиг. 4).

Фигура 4. Характеристики на коронарната болест при пациенти с остър коронарен синдром в зависимост от пола

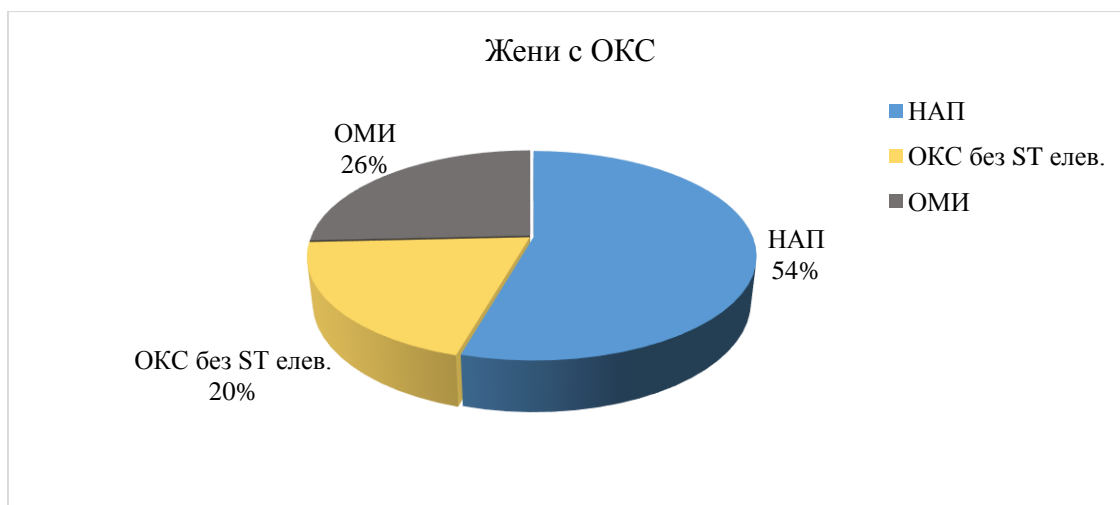


При жените с остра коронарна болест, в това проучване острият миокарден инфаркт се регистрира по-рядко в сравнение с мъжкия пол (мъже vs жени - 44% vs 26%, p=0,001) (фиг. 5 и 6).

Фигура 5. Форми на остра коронарна болест - честота на изява при пациентите от мъжки пол

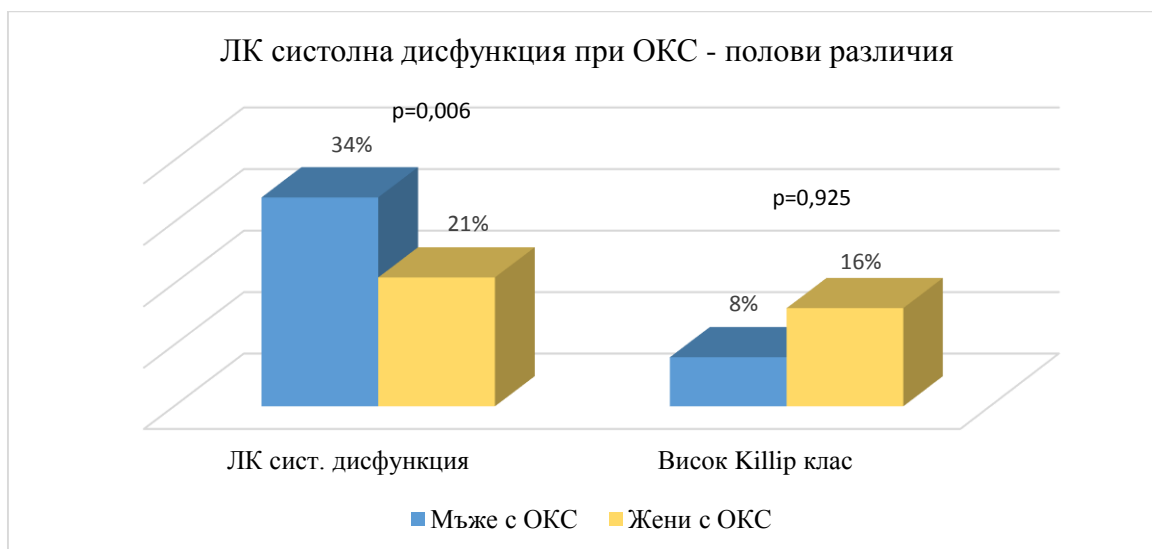


Фигура 6. Форми на остра коронарна болест - честота на изява при пациентите от женски пол



Честотата на левостранна сърдечна недостатъчност с висок Killip клас е сходна при пациентите с ОКС от двата пола ($p=0,925$), независимо от значимо по-слабото разпространение на левокамерна систолна дисфункция в групата на жените (мъже vs жени - 34% vs 21% $p=0,006$) (фиг. 7).

Фигура 7. Честота на ЛК систолна дисфункция и левостранна сърдечна недостатъчност при остър коронарен синдром – полови различия



В зависимост от вида на острия коронарен синдром при пациентите от мъжки пол се установяват сигнификантни различия в честотата на преживян миокарден инфаркт, а при пациентите от женски пол – в честотата на анемия, придружаващи заболявания. При двата пола наличието на нарушена ЛК систолна функция и обструктивна КБ показва статистически значими различия в зависимост от вида остър коронарен синдром (табл. 7).

Таблица 7. Различия в зависимост от вида на ОКС в честотата на рискови фактори, придружаващи заболявания и характеристика на коронарната болест при пациенти от двата пола

Показател	Различия между НАП/NSTEMI/STEMI	
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС
ХБ	p=0,039	p=0,074
ЗД	p=0,144	p=0,897
Дислипидемия	p=0,881	p=0,363
Тютюнопушене	p=0,095	p=0,752
ХБН	p=0,169	p=0,067
Анемия	p=0,293	p=0,052
Депресия	p=0,435	p=0,735
МСБ	p=0,361	p=0,708
Придружаващи заболявания	p=0,108	p=0,011
Преживян МИ	p=0,042	p=0,335
Предходна ПКИ/АКБ	p=0,135	p=0,233
ЛК дисфункция	p=0,001	p<0,0001
Обструктивна КБ	p<0,0001	p<0,0001

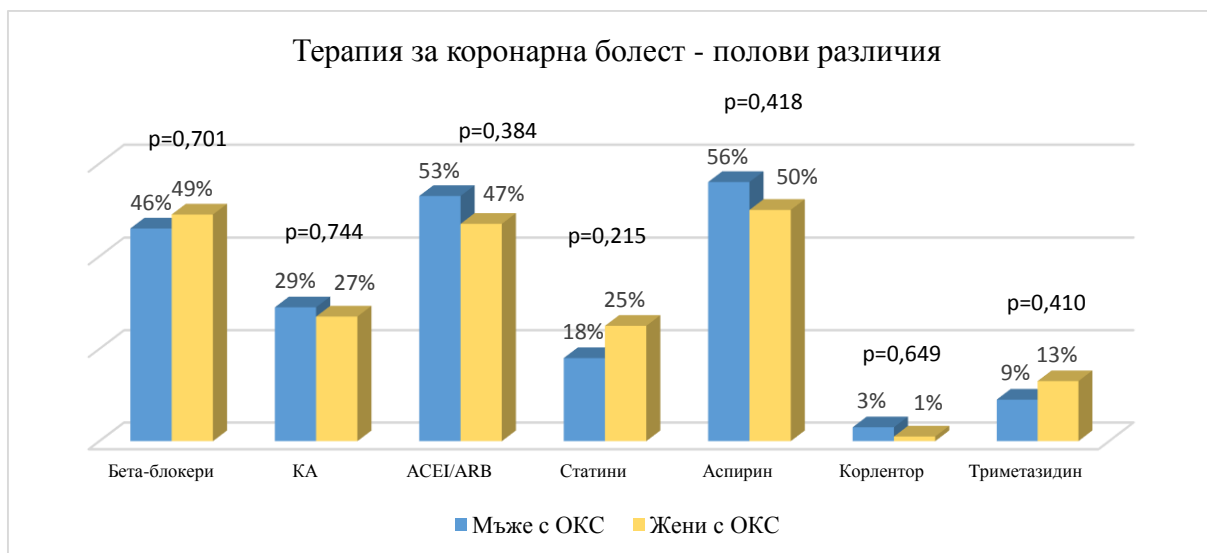
Тютюнопушенето е единственият рисков фактор с по-висока честота при мъжете и при трите вида ОКС (p<0,0001 за НАП; p<0,0001 за NSTEMI; p=0,004 за STEMI). В подгрупата със STEMI броят на мъжете с предходна реваскуларизация (ПКИ/АКБ) е по-висок сравнение с пациентите от женски пол (p=0,037) (табл. 7А).

Таблица 7 А. Полови различия в честотата на клинични характеристики при острите форми на ИБС

Признак	Полови различия		
	НАП	NSTEMI	STEMI
Група			
ХБ	p=0,091	p=0,373	p=0,005
ЗД	p=0,749	p=0,777	p=0,828
Дислипидемия	p=0,202	p=0,788	p=0,662
Тютюнопушене	p<0,0001	p<0,0001	p=0,004
ХБН	p=0,853	p=0,546	p=0,258
Анемия	p=0,558	p=0,767	p=0,042
Депресия	p=0,853	p=0,363	p=0,187
МСБ	p=0,194	p=0,919	p=0,821
Придружаващи заболявания	p=0,760	p=0,596	p=0,027
Преживян МИ	p=0,304	p=0,159	p=0,379
Предходна ПКИ/АКБ	p=0,201	p=0,749	p=0,037
ЛК дисфункция	p=0,194	p=0,577	p=0,647
Обструктивна КБ	p=0,290	p=0,091	p=0,515

Честотата на използваните антиишемични медикаменти в зависимост от пола, преди хоспитализацията и на шести месец след ОКС е представена на фигура 8. Не установяваме полови различия в доболничната употреба и при проследяване на най-разпространените класове антиишемични медикаменти (фиг. 8).

Фигура 8. Употреба на антиишемична терапия, преди хоспитализацията при пациенти с остър коронарен синдром



Наблюдава се тенденция за повишен, в сравнение с пациентите от мъжки пол, прием на триметазидин в групата на жените на шести месец след ОКС (табл. 8).

Таблица 8. Терапия на шести месец – полови различия

Група	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Полови различия
Пол, n (%)	79 (56%)	61 (44%)	-
β - блокери	71 (89,9%)	51 (83,8%)	p=0,314
КА	19 (24,1%)	15 (24,6%)	p=0,941
АСЕ-I/ARB	55 (69,5%)	39 (63,9%)	p=0,586
Нитрати	6 (7,6%)	10 (16,7%)	p=0,113
Статини	61 (77,2%)	41 (67,2%)	p=0,250
Аспирин	65 (82,3%)	48 (78,7%)	p=0,668
АДФ-антагонист	56 (70,9%)	39 (63,9%)	p=0,466
Триметазидин	1 (1,3%)	4 (6,6%)	p=0,053
Корлентор	5 (6,3%)	2 (3,3%)	p=0,665

В групата на жените с ОКС употребата на β - блокери до шестия месец е свързана с тенденция за по-ниска честота на рехоспитализации (p=0,056) и статистически значимо по-малко ишемични усложнения (p=0,025), а приемът на АДФ рецепторен антагонист (клопидогрел или тикагрелор) със сигнификантно по-ниска честота на ре-васкуларизациите (p=0,016) при едногодишно проследяване. При пациентите от мъжки пол терапията със статини се асоциира с по-нисък риск за рехоспитализации (p=0,028), а на нитрати - гранично с честотата на ре-васкуларизациите (p=0,055) (табл. 9).

Таблица 9. Влияние на антиишемичната терапия върху прогнозата след ОКС

Тип усложнение	Рехоспитализации		Реваскуларизации		Ишемични усложнения	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
β - блокери	p=0,460	p=0,056	p=0,707	p=0,072	p=0,411	p=0,025
КА	p=0,787	p=0,245	p=0,778	p=0,385	p=0,595	p=0,266
АСЕ-I/ARB	p=0,802	p=0,594	p=0,832	p=0,654	p=0,923	p=0,437
Нитрати	p=0,263	p=0,563	p=0,055	p=0,483	p=0,289	p=0,817
Статини	p=0,028	p=0,430	p=0,688	p=0,400	p=0,093	p=0,586
Аспирин	p=0,765	p=0,911	p=0,320	p=0,556	p=0,933	p=0,911
АДФ-антагонист	p=0,612	p=0,286	p=0,883	p=0,016	p=0,775	p=0,068
Триметазидин	p=0,198	p=0,919	p=0,493	p=0,282	p=0,186	p=0,919
Корлентор	p=0,923	p=0,171	p=0,678	p=0,454	p=0,423	p=0,131

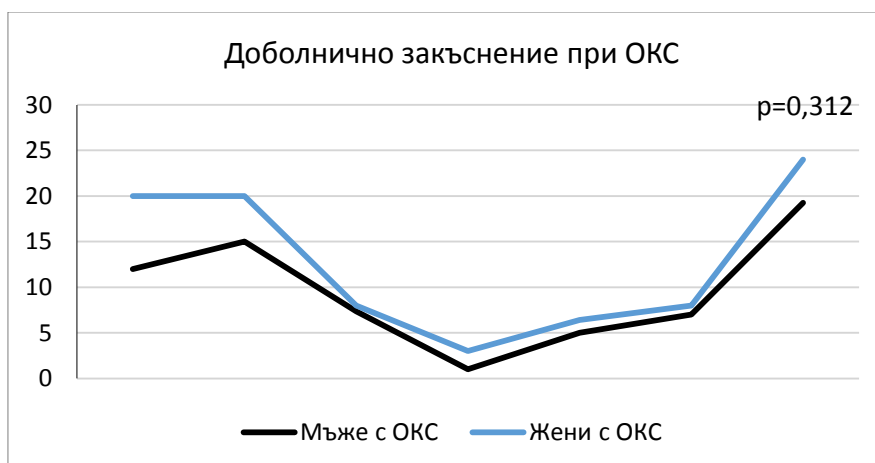
При пациентите от двата пола шестмесечната терапия с β - блокери, АСЕ-I/ARB, статини и аспирин не променя значимо нивата на oxLDL, ecSOD и hsCRP след ОКС (табл. 10).

Таблица 10. Ефект на антиишемичната терапия върху нивата на oxLDL, ecSOD и hsCRP на шестия месец след ОКС

Плазмени нива	oxLDL2		ecSOD2		hsCRP2	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
β - блокери	p=0,341	p=0,549	p=0,591	p=0,687	p=0,523	p=0,359
АСЕ-I/ARB	p=0,579	p=0,750	p=0,978	p=0,656	p=0,161	p=0,488
Статини	p=0,941	p=0,610	p=0,540	p=0,125	p=0,339	p=0,582
Аспирин	p=0,078	p=0,255	p=0,799	p=0,847	p=0,399	p=0,935

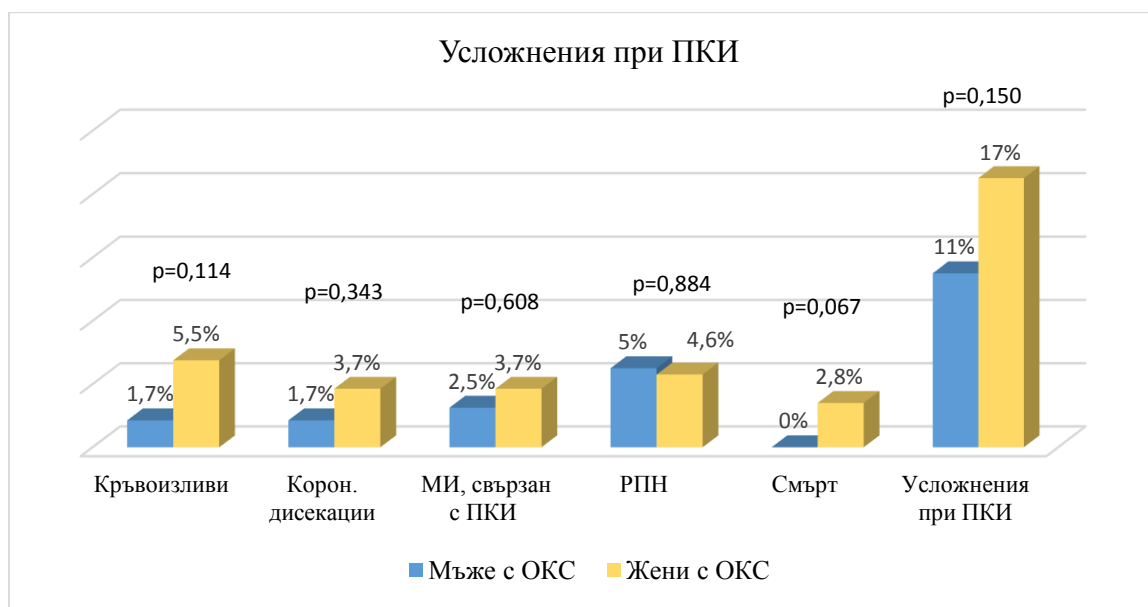
При жените се наблюдава статистически несигнификантно забавяне на хоспитализацията за остър коронарен синдром в сравнение пациентите от мъжки пол (фиг. 9).

Фигура 9. Доболнично закъснение при остър коронарен синдром – полови различия



Не се установяват сигнификантни полови различия в честотата на перипроцедурни усложнения (кръвоизливи, коронарна дисекция, перипроцедурен миокарден инфаркт, ритъмни и проводни нарушения, смърт) при остър коронарен синдром с осъществена перкутанна интервенция ($p=0,150$). Всички изброени усложнения, с изключение на ритъмните и проводни нарушения, са незначимо по-чести при жените (фиг. 10).

Фигура 10. Усложнения при инвазивно лечение на ОКС - видове и честота според пола



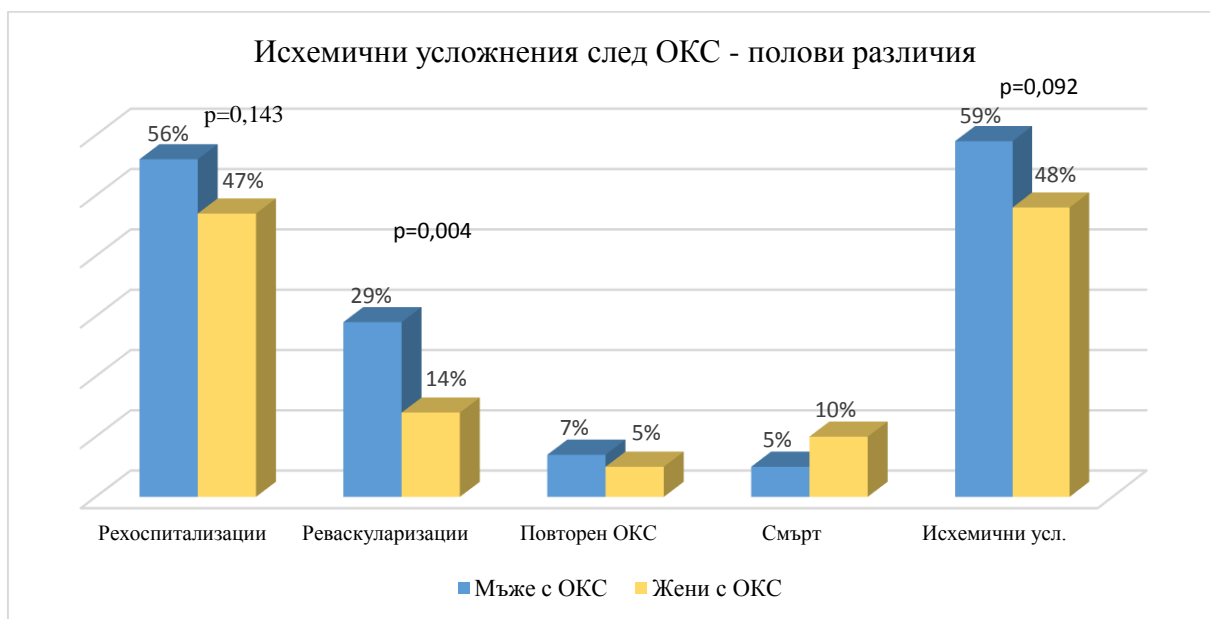
Рискът от перипроцедурни усложнения нараства с възрастта, тежестта на коронарната болест (SYNTAX сбора) и наличието на бъбречна недостатъчност при всички пациенти и при изследваните жени (табл. 11). Резултатите от многофакторната логистична регресия в групата на жените показват, че значим фактор е единствено SYNTAX сбора. Всяко негово увеличение с единица води до нарастване на шанса за усложнение с 1,071 пъти (95% CI 1,007-1,140) (табл. 11).

Таблица 11. Усложнения при първична перкутанна интервенция със стентирание – асоциация с рискови състояния

Показател	Перипроцедурни усложнения		
	Пациенти с ОКС	Мъже с ОКС	Жени с ОКС
Възраст	$p=0,007$	$p=0,507$	$p=0,010$
SYNTAX сбор	$p=0,005$	$p=0,306$	$p=0,002$
Бъбречна недостатъчност	$p=0,028$	$p=0,572$	$p=0,008$
Анемия	$p=0,779$	$p=0,458$	$p=0,772$
Тромбоцитен брой	$p=0,770$	$p=0,612$	$p=0,657$
hsCRP	$p=0,228$	$p=0,751$	$p=0,080$
Кръвна захар	$p=0,436$	$p=0,637$	$p=0,113$

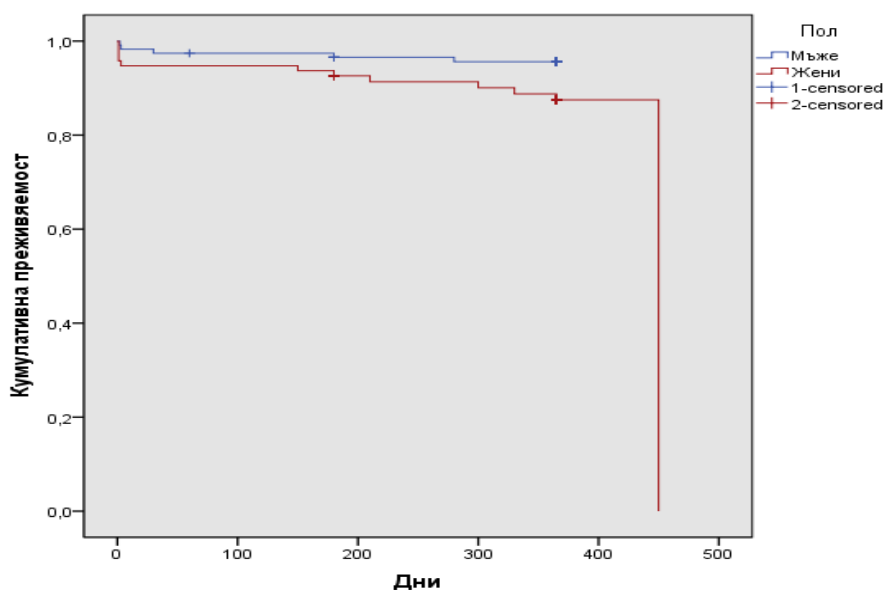
Мъжете претърпяват значимо по-често повторни реваскуларизации след ОКС ($p=0,004$). При мъжкия пол се наблюдава тенденция за по-висока честота на всички исхемични усложнения при едногодишно проследяване ($p=0,092$). При жените се регистрират по-голям брой смъртни случаи в периода на проследяването, независимо от причината (13 смъртни случая – 9,9% от изследваните жени) (фиг. 11).

Фигура 11. Видове исхемични усложнения при едногодишно проследяване след остър коронарен синдром - полови различия в честотата на изява



В това проучване преживяемостта една година след ОКС е значимо по-висока при пациентите от женски пол (412 дни) в сравнение с мъжете (353 дни) (log rank test - 4,254, $p=0,039$) (фиг. 12)

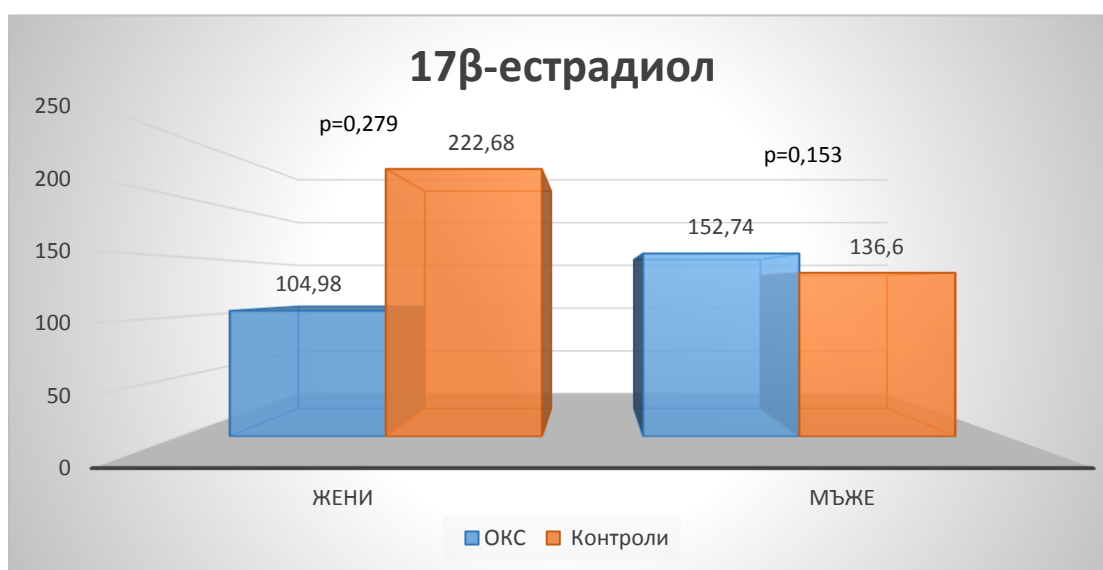
Фигура 12. Криви на преживяемост след остър коронарен синдром - едногодишно проследяване



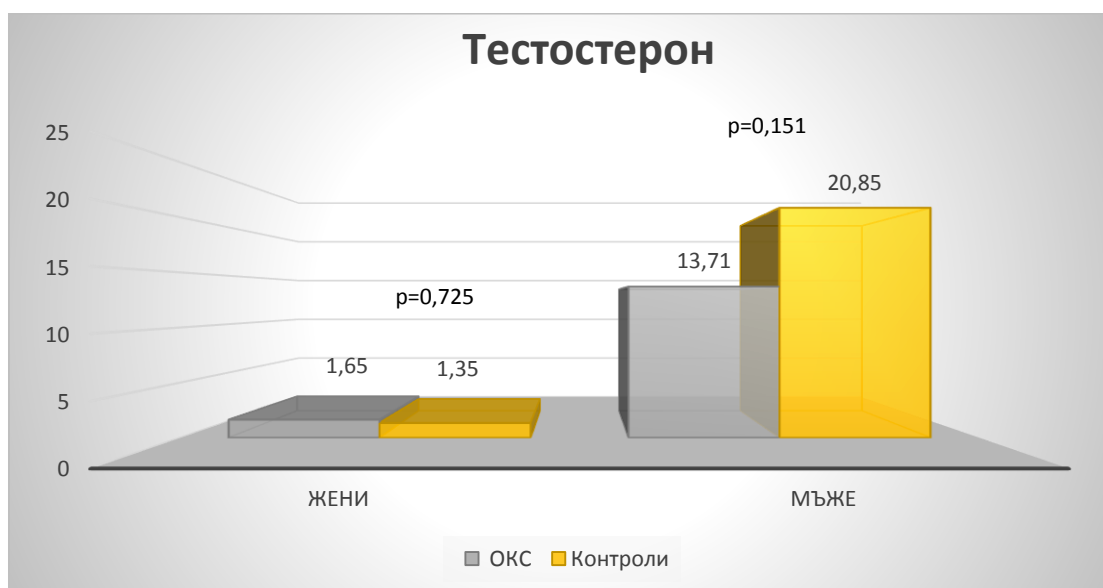
2. Полови хормони

Нивата на половите хормони при пациентите с ОКС и здравите контроли от двата пола са представени на фигури 13 - 15. В острата фаза на коронарния синдром се установяват значими полови различия в нивата на E2, T и DHEA-S ($p < 0,0001$ за E2, T и DHEA-S). Интерес представлява фактът, че плазмените концентрации на естрадиола са сигнификантно по-високи при пациентите от мъжки пол в сравнение с жените с остър коронарен синдром. При контролните индивиди зависимостта е противоположна. При сравнение на пациенти с контролни лица единствено плазмените концентрации на DHEA-S са значимо по-ниски в групата на пациентите от женски пол ($2,06 \pm 1,08$ vs $2,88 \pm 1,14$ $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,032$) (13 - 15).

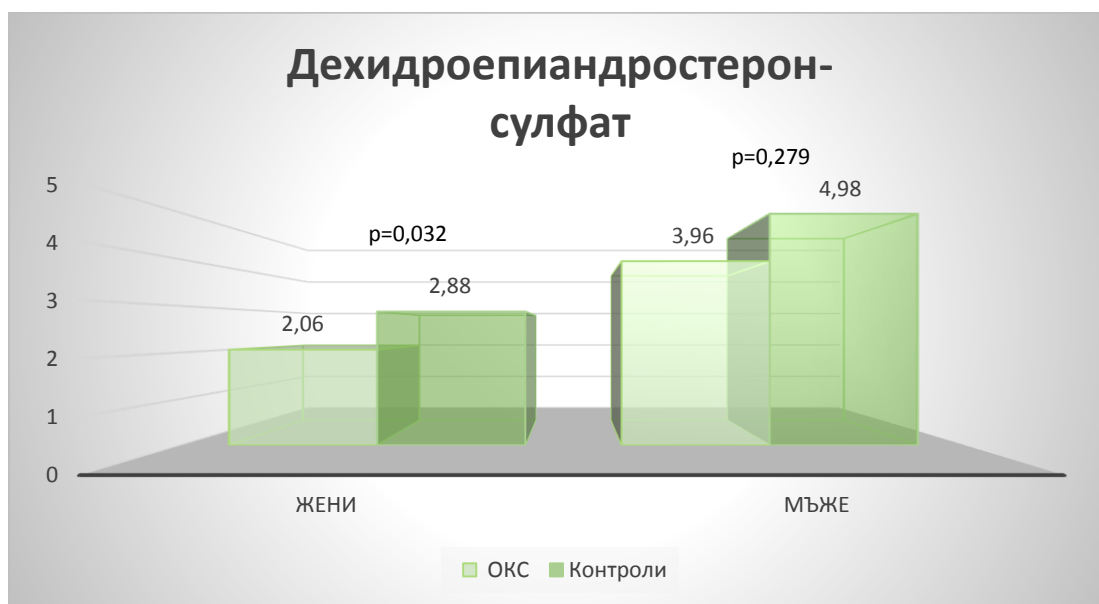
Фигура 13. Нива на 17β -естрадиол при пациенти с остър коронарен синдром и индивиди без коронарна болест, различия



Фигура 14. Нива на тестостерон при пациенти с остър коронарен синдром и контролни лица от двата пола, статистически различия



Фигура 15. Плазмени нива на дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S) при пациенти с остър коронарен синдром и контролни лица



Нивата на E2 корелират позитивно с интензивността на възпалителния отговор в острата фаза на коронарния синдром при пациентите от мъжки ($r=0,264$, $p=0,048$ за hsCRP и $r=0,255$, $p=0,042$ за броя на левкоцитите - WBC) и женски пол ($r=0,264$, $p=0,012$ за hsCRP). Естрадиолът се асоциира гранично значимо с по-голям брой, по-високостепенни стенози ($r=0,255$, $p=0,057$), сигнификантно с тежестта на миокардната некроза и с по-ниски фракции на изтласкване на лява камера в острата фаза само при пациентите от мъжки пол ($r=0,256$, $p=0,05$ за СРК-МВ; $r=0,396$, $p=0,002$ за hsTnT; $r= -0,266$, $p=0,044$ за ФИ1). В групата на мъжете нивата на DHEA-S корелират значимо позитивно с нивата на СРК ($r=0,283$, $p=0,030$) и гранично сигнификантно с високосензитивния сърдечен тропонин Т ($r=0,243$, $p=0,063$), но не са свързани с понижението на ЛК систолна функция. В острата фаза при пациентите от мъжки пол високите нива на общ тестостерон са свързани с по-нисък ($r= -0,264$, $p=0,050$), а в групата на жените – с по-висок левкоцитен брой ($r=0,344$, $p=0,017$) (табл. 12).

Таблица 12. Връзка между нивата на половите хормони E2, Т и DHEA-S със степента на коронарната болест, маркери за възпаление и миокардна увреда при ОКС

Полови стероиди	Мъже с ОКС			Жени с ОКС		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
SYNTAX score	$r=0,251$, $p=0,057$	$p=0,362$	$p=0,298$	$p=0,435$	$p=0,933$	$p=0,316$
WBC	$r=0,255$, $p=0,042$	$r= -0,264$, $p=0,050$	$p=0,164$	$p=0,074$	$r=0,344$, $p=0,017$	$p=0,164$
hsCRP1	$r=0,264$, $p=0,048$	$p=0,148$	$p=0,445$	$r=0,367$, $p=0,012$	$p=0,902$	$p=0,945$
hsCRP2	$p=0,433$	$p=0,919$	$p=0,534$	$p=0,502$	$p=0,260$	$p=0,311$

СРК	p=0,09	p=0,786	r=0,283, p=0,030	p=0,600	p=0,527	p=0,334
СРК-МВ	r=0,256, p=0,05	p=0,868	p=0,147	p=0,616	p=0,297	p=0,302
hsTnT	r=0,396, p=0,002	p=0,550	r=0,743, p=0,063	p=0,447	p=0,428	p=0,803
ФИ1	r= - 0,266, p=0,044	p=0,107	p=0,140	p=0,137	p=0,998	p=0,562
КСО1	p=0,498	p=0,940	p=0,217	p=0,338	p=0,805	p=0,075
ФИ2	p=0,078	p=0,473	p=0,914	p=0,237	p=0,436	p=0,438
ИКСО2	p=0,345	p=0,498	p=0,259	p=0,063	p=0,769	p=0,230

При пациентите, независимо от пола нивата на Е2 и Т и корелират позитивно с тежестта на обструктивната коронарна болест (SYNTAX сбор), маркерите за възпаление, миокардна некроза, индексите на крайните систолни обеми и негативно с фракциите на изтласкване в острата фаза и при проследяване на шести месец (с изключение на липса на зависимост между Т и WBC, hsCRP2). Високите плазмени концентрации на DHEA-S са свързани със степента на острофазовото възпаление, миокардната некроза и влошаването на крайните систолни обеми в острата фаза (табл. 13).

Таблица 13. Връзка между нивата на половите хормони със сбора по SYNTAX, показатели за възпаление, миокардна некроза и левокамерна функция в острата фаза и на шести месец, независимо от пола

Полови хормони/ показател	17β-естрадиол	Тестостерон	DHEA-S
SYNTAX score	r=0,290, p=0,001	r=0,231, p=0,007	p=0,065
WBC	r=0,255, p=0,004	p=0,297	r=0,267, p=0,003
hsCRP1	r=0,463, p<0,0001	r=0,223, p=0,009	r=0,238, p=0,005
hsCRP2	r=0,315, p=0,015	p=0,263	p=0,885
СРК	r=0,276, p=0,002	r=0,342, p<0,0001	r=0,355, p<0,0001
СРК-МВ	r=0,258, p=0,004	r=0,308, p<0,0001	r=0,299, p<0,0001
hsTnT	r=0,326, p<0,0001	r=0,309, p<0,0001	r=0,378, p<0,0001
ФИ1	r= - 0,281, p=0,009	r= - 0,274, p= 0,002	p=0,225
ИКСО1	r=0,337, p<0,0001	r=0,331, p<0,0001	r=0,209, p=0,017
ФИ2	r= - 0,313, p=0,009	r= - 0,215, p=0,076	p=0,463
ИКСО2	r=0,288, p=0,007	r=0,394, p=0,001	p=0,137

В групата на пациентите с инвазивно лечение високите нива на Е2 се асоциират с по-висок левкоцитен брой и ангиографска степен на коронарната болест при мъжете с NSTEMI. При остър миокарден инфаркт с проведена реваскуларизация високите нива на Е2 са свързани с острата левокамерна дисфункция (влошени ФИ1 и ИКСО1) и левокамерно ремоделиране при проследяване на шестия месец (по-високи ИКСО2) в

подгрупата на мъжете. Плазмените концентрации на E2 корелират позитивно с максималните нива на hsCRP и негативно с ФИ в острата фаза в подгрупата на жените. Налице е негативна корелационна зависимост между високите нивата на общ тестостерон и левкоцитозата при реваскуларизираните мъже със STEMI (табл. 14 и 15).

Таблица 14. Връзка на нивата на E2, T и DHEA-S със SYNTAX сбора, маркери за възпаление, некроза и левокамерна систолна функция при реваскуларизираните мъже

Група	Мъже с NSTEMI			Мъже със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Хормони						
SYNTAX	r=0,498, p=0,025	p=0,516	p=0,840	p=0,236	p=0,470	p=0,650
WBC	r=0,481 p=0,041	p=0,207	p=0,894	p=0,143	r= - 0,408, p=0,011	p=0,118
hsCRP1	p=0,079	p=0,213	p=0,936	p=0,140	p=0,132	p=0,060
СРК	p=0,516	p=0,385	p=0,576	p=0,548	p=0,982	p=0,112
СРК-МВ	p=0,279	p=0,803	p=0,565	p=0,811	p=0,904	p=0,418
hsTnT	p=0,100	p=0,750	p=0,279	p=0,179	p=0,706	p=0,123
ФИ1	p=0,227	p=0,493	p=0,509	r= - 0,346, p=0,033	p=0,494	p=0,219
ИКСО1	p=0,862	p=0,079	p=0,590	r=0,614 p<0,0001	p=0,641	p=0,545
ФИ2	p=0,746	p=0,175	p=0,989	p=0,076	p=0,107	p=0,851
ИКСО2	p=0,840	p=0,749	p=0,431	r=0,433, p=0,044	p=0,868	p=0,423

Таблица 15. Зависимост между нивата на E2,T и DHEA-S със SYNTAX сбора, маркери за възпаление и левокамерно увреждане при инвазивно лекуваните жени

Група	Жени с NSTEMI			Жени със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Хормони						
SYNTAX	p=0,726	p=0,894	p=0,448	p=0,181	p=0,650	p=0,179
WBC	p=0,890	p=0,089	p=0,239	p=0,364	p=0,193	p=0,596
hsCRP1	p=0,778	p=0,894	p=0,528	r=0,870 p=0,000	p=0,687	p=0,338
СРК	p=0,335	p=0,405	p=0,465	p=0,450	p=0,112	p=0,252
СРК-МВ	r= - 0,618, p=0,032	p=0,128	p=0,302	p=0,268	p=0,418	p=0,040
hsTnT	p=0,713	p=0,829	p=0,217	p=0,901	p=0,123	p=0,636
ФИ1	p=0,414	p=0,751	p=0,344	r= - 0,498, p=0,042	p=0,219	p=0,292
ИКСО1	p=0,947	p=0,765	p=0,247	p=0,184	p=0,705	p=0,052
ФИ2	p=0,745	p=0,763	p=0,492	p=0,350	p=0,731	p=0,268
ИКСО2	p=0,553	p=0,628	p=0,943	p=0,845	p=0,929	p=0,423

Таблица 16. Асоциация на половите хормони с възпалението, миокардната некроза и левокамерната функция при инвазивно лекуваните пациенти, независимо от пола

Група	Пациенти с NSTEMI			Пациенти със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
SYNTAX	p=0,071	p=0,781	p=0,567	p=0,063	p=0,805	p=0,686
WBC	p=0,113	p=0,314	p=0,977	p=0,123	p=0,415	p=0,126
hsCRP1	p=0,482	p=0,927	p=0,813	r=0,447 p=0,001	p=0,414	p=0,092
СРК	p=0,269	p=0,272	r=0,337 p=0,059	r=0,301 p=0,024	p=0,256	p=0,073
СРК-МВ	p=0,772	p=0,435	p=0,330	r=0,302 p=0,025	p=0,606	p=0,150
hsTnT	p=0,077	p=0,560	p=0,246	p=0,077	p=0,912	r=0,319 p=0,017
ФИ1	p=0,670	p=0,135	p=0,915	r= - 0,371, p=0,007	p=0,320	p=0,126
ИКСО1	p=0,400	r=0,512 p=0,001	p=0,294	r=0,435 p=0,001	p=0,944	p=0,117
ФИ2	p=0,861	p=0,089	p=0,697	p=0,086	p=0,360	p=0,334
ИКСО2	p=0,950	r=0,519 p=0,027	p=0,454	r=0,406 p=0,023	p=0,539	p=0,302

При реваскуларизираните пациенти със STEMI, независимо от пола високите нива на E2 са свързани с повишение на hsCRP и маркерите за миокардна некроза, с влошена ЛК систолна функция при индексната хоспитализация и миокардното ремоделиране на шестия месец (табл. 16).

Нивата на естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат не се асоциират статистически сигнификантно с честотата на усложнения при едногодишно проследяване след ОКС (табл. 17-20). Изключение е връзката между високите нива на общ тестостерон и повишената честота на реваскуларизации при мъжете с NSTEMI с инвазивно лечение (табл. 19).

Таблица 17. Полови стероиди - половоспецифична прогностична роля след коронарен инцидент

Полови хормони/ показател	17β-естрадиол		Тестостерон		DHEA-S	
	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже
Рехоспитализации	p=0,508	p=0,463	p=0,628	p=0,579	p=0,455	p=0,143
Реваскуларизации	p=0,148	p=0,887	p=0,405	p=0,130	p=0,779	p=0,489
Усложнения	p=0,508	p=0,463	p=0,590	p=0,678	p=0,455	p=0,143

Таблица 18. Прогностично значение на E2, T и DHEA-S при пациенти, независимо от пола, една година след коронарен синдром

Полови хормони/ вид усложнение	17 β -естрадиол	Тестостерон	DHEA-S
Рехоспитализации	p=0,909	p=0,256	p=0,061
Реваскуларизации	p=0,149	p=0,075	p=0,086
Усложнения	p=0,909	p=0,256	p=0,061

Таблица 19. Полови стероиди - прогностична роля при мъже с инвазивно лечение

Вид ОКС	Мъже с NSTEMI			Мъже със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Рехоспитализации	p=0,935	p=0,882	p=0,758	p=0,972	p=0,893	p=0,258
Реваскуларизации	p=0,521	p=0,027	p=0,741	p=0,548	p=0,749	p=0,360
Усложнения	p=0,935	p=0,882	p=0,758	p=0,972	p=0,893	p=0,258

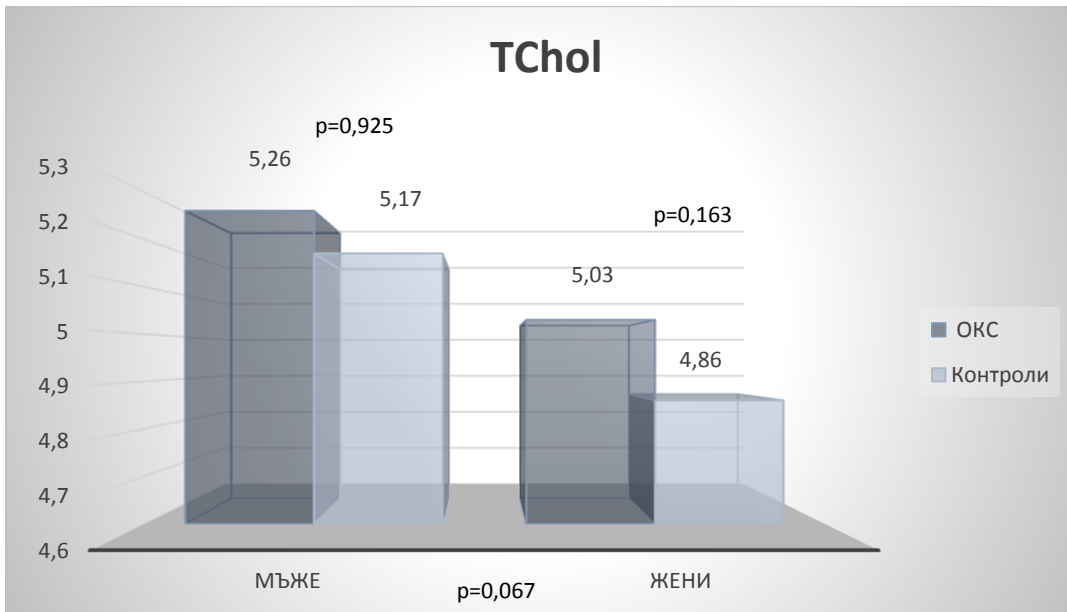
Таблица 20. Полови стероиди - прогностична роля при реваскуларизирани жени

Вид ОКС	Жени с NSTEMI			Жени със STEMI		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
Рехоспитализации	p=0,679	p=0,440	p=0,477	p=0,523	p=0,476	p=0,285
Реваскуларизации	p=0,399	p=0,392	p=0,495	p=0,781	p=0,671	p=0,482
Усложнения	p=0,679	p=0,440	p=0,477	p=0,523	p=0,476	p=0,285

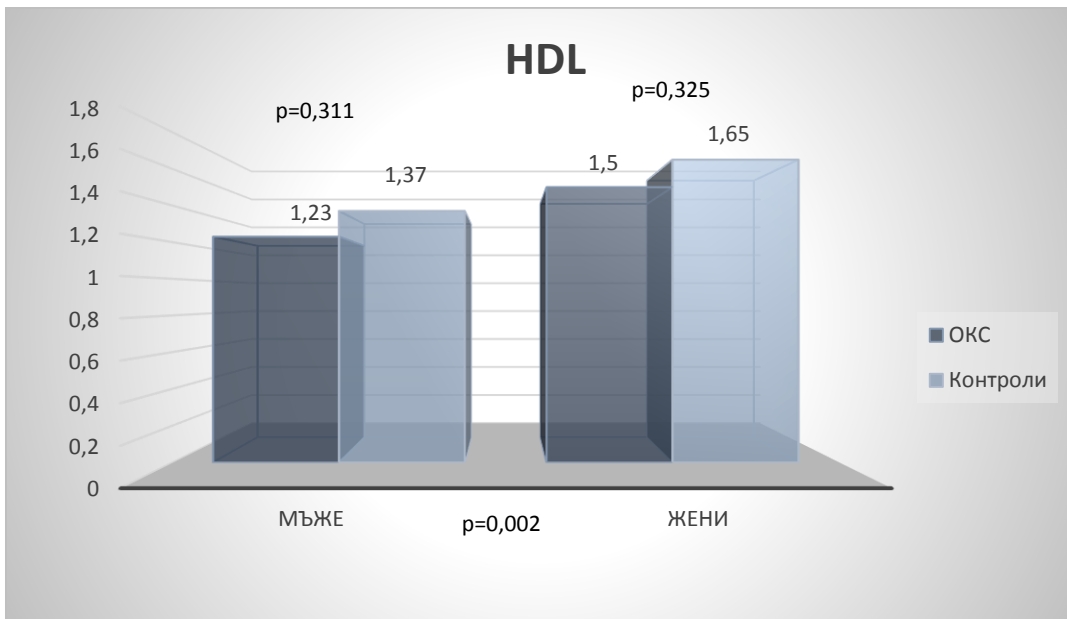
3. Дислипидемии и оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност

Фигури 16-19 представят средните нива на липидите в изследваните групи пациенти и различията между тях. Плазмените концентрации на липидите при пациентите с ОКС не се различават сигнификантно от тези на индивиди без коронарна атеросклероза на същата възраст и при двата пола (фиг. 19). При жените с ОКС нивата на LDL и TG са значимо по-ниски, а на HDL по-високи в сравнение с пациентите от мъжки пол (фиг. 16-19).

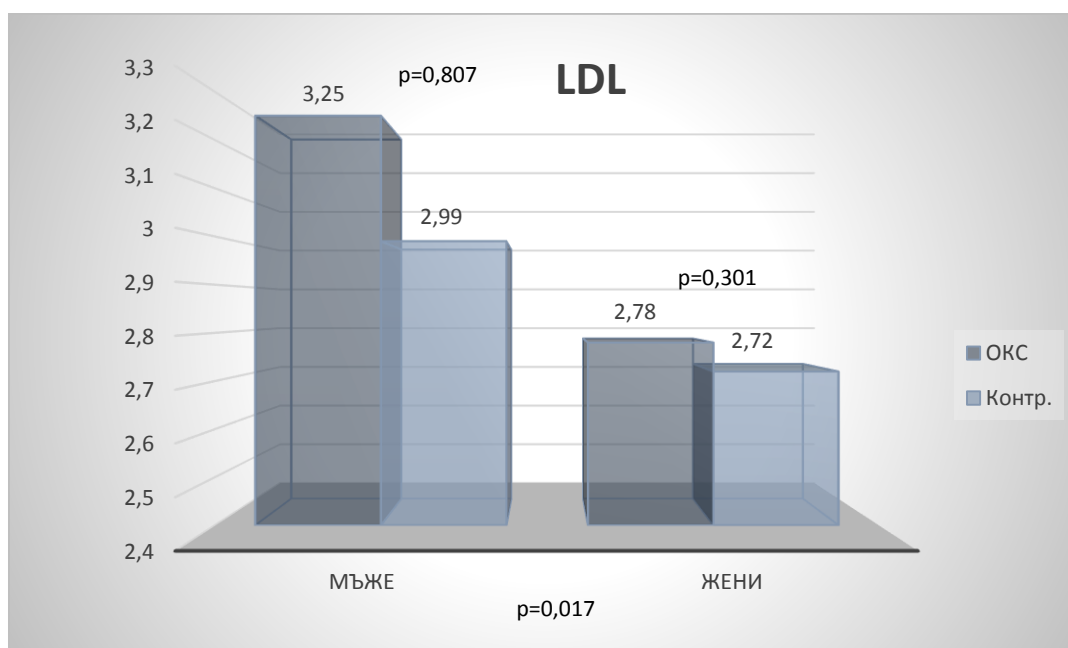
Фигура 16. Средни нива на общ холестерол при пациентите с ОКС и контролни индивиди от двата пола



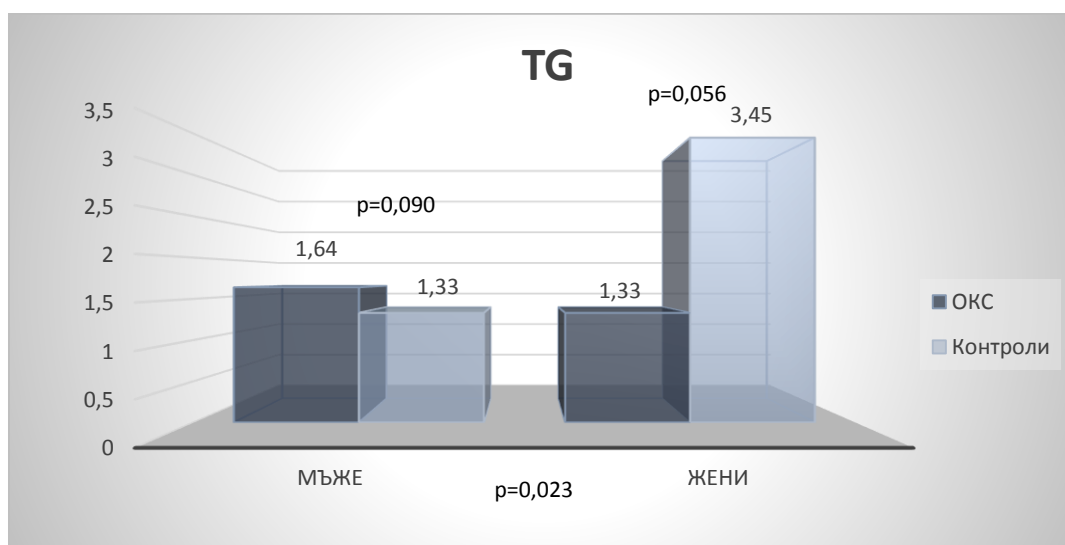
Фигура 17. Средни нива на HDL при пациентите с ОКС и контролна група



Фигура 18. Средни концентрации на LDL при пациентите с ОКС и контролни лица



Фигура 19. Нива на триглицеридите при пациентите с ОКС и индивиди без коронарна болест



При мъжете с ОКС високите, в референтни граници нива на тестостерон определят благоприятен липиден профил – свързани са с по-ниски стойности на общия холестерол и триглицеридите. При пациентите от женски пол по-високите плазмени нива на тестостерон корелират с проатерогенна промяна в липидните нива – ниски концентрации на HDL (табл. 21). В цялата група и при жените, нарушенията в липидния профил, се асоциират сигнификантно с ангиографската тежест на коронарната атеросклероза, повишението на oxLDL и възпалителните маркери (брой левкоцити, hsCRP1 и hsCRP2) (табл. 22 и 23). В групата на мъжете се установява корелация единствено с броя на левкоцитите в острата фаза (табл. 21).

Таблица 21. Плазмени концентрации на липидите – корелации с половите хормони, сбора по SYNTAX, маркери за оксидативен стрес и възпаление при мъжете с ОКС

Група	Мъже с ОКС			
	TChol	HDL	LDL	TG
E2	p=0,732	p=0,873	p=0,861	p=0,880
T	r= - 0,269, p=0,038	p=0,331	p=0,398	r= - 0,363, p=0,004
DHEA-S	p=0,158	p=0,902	p=0,608	p=0,152
oxLDL1	p=0,167	p=0,816	p=0,168	p=0,568
oxLDL2	p=0,086	p=0,821	p=0,369	p=0,473
ecSOD1	p=0,823	p=0,897	p=0,498	p=0,510
ecSOD2	p=0,806	p=0,646	p=0,509	p=0,303
SYNTAX сбор	p=0,491	p=0,816	p=0,942	p=0,567
hsCRP1	p=0,695	p=0,288	p=0,309	p=0,367
hsCRP2	p=0,342	p=0,736	p=0,168	p=0,766
WBC	r=0,234, p=0,043	p=0,725	p=0,087	p=0,110

Таблица 22. Зависимост между плазмените концентрации на липидите и половите хормони, сбора по SYNTAX, маркери за оксидативен стрес и възпаление при изследваните жени с ОКС

Група	Жени с ОКС			
	TChol	HDL	LDL	TG
E2	p=0,590	p=0,254	p=0,970	p=0,543
T	p=0,949	r= - 0,345, p=0,017	p=0,821	p=0,457
DHEA-S	p=0,949	p=0,235	p=0,883	p=0,760
oxLDL1	r=0,268, p=0,049	p=0,784	p=0,169	r=0,359, p=0,016
oxLDL2	p=0,301	p=0,873	p=0,984	p=0,193
ecSOD1	p=0,446	p=0,674	p=0,528	p=0,350
ecSOD2	p=0,412	p=0,434	p=0,811	r= - 0,500, p=0,041
SYNTAX сбор	p=0,787	r= - 0,300, p=0,033	p=0,154	r=0,336, p=0,016
hsCRP1	p=0,602	p=0,496	p=0,700	r=0,369, p=0,007
hsCRP2	p=0,850	p=0,966	p=0,613	p=0,106
WBC	p=0,147	p=0,449	p=0,154	p=0,069

Таблица 23. Зависимост между плазмените концентрации на липидите и половите хормони, сбора по SYNTAX, маркери за оксидативен стрес и възпаление при остър коронарен синдром

Група	Пациенти с ОКС			
	TChol	HDL	LDL	TG
E2	p=0,986	r= - 0,208, p=0,023	p=0,482	p=0,571
T	p=0,111	r= - 0,287, p=0,002	p=0,531	p=0,178
DHEA-S	p=0,739	p=0,067	p=0,538	p=0,489
oxLDL1	p=0,095	p=0,663	p=0,315	r=0, 204, p=0,045
oxLDL2	r=0,391, p=0,030	p=0,537	p=0,326	p=0,878
ecSOD1	p=0,470	p=0,766	p=0,578	p=0,813
ecSOD2	p=0,815	p=0,375	p=0,558	r= - 0,362, p=0,028
SYNTAX сбор	r=0,391, p=0,030	r= - 0,173, p=0,051	p=0,689	r=0,689, p=0,070
hsCRP1	p=0,539	p=0,741	p=0,697	r=0,183, p=0,038
hsCRP2	p=0,408	p=0,317	p=0,184	r=0,274, p=0,031
WBC	r=0,215, p=0,016	p=0,299	r=0,208, p=0,020	r=0,219, p=0,015

При пациентите от мъжки пол и в цялата група високите нива на триглицеридите се асоциират с риска за исхемични усложнения при едногодишно проследяване (табл. 24-26).

Таблица 24. Прогностично значение на дислипидемиите в групата на мъжете с ОКС

Мъже с ОКС	TChol	HDL	LDL	TG
Рехоспитализации	p=0,299	p=0,489	p=0,146	p=0,835
Реваскуларизации	p=0,846	p=0,839	p=0,922	p=0,945
Усложнения	p=0,875	p=0,758	p=0,770	p=0,058

Таблица 25. Прогностично значение на дислипидемиите при ОКС - жени

Жени с ОКС	TChol	HDL	LDL	TG
Рехоспитализации	p=0,792	p=0,191	p=0,480	p=0,243
Реваскуларизации	p=0,182	p=0,404	p=0,226	p=0,694
Усложнения	p=0,533	p=0,971	p=0,885	p=0,340

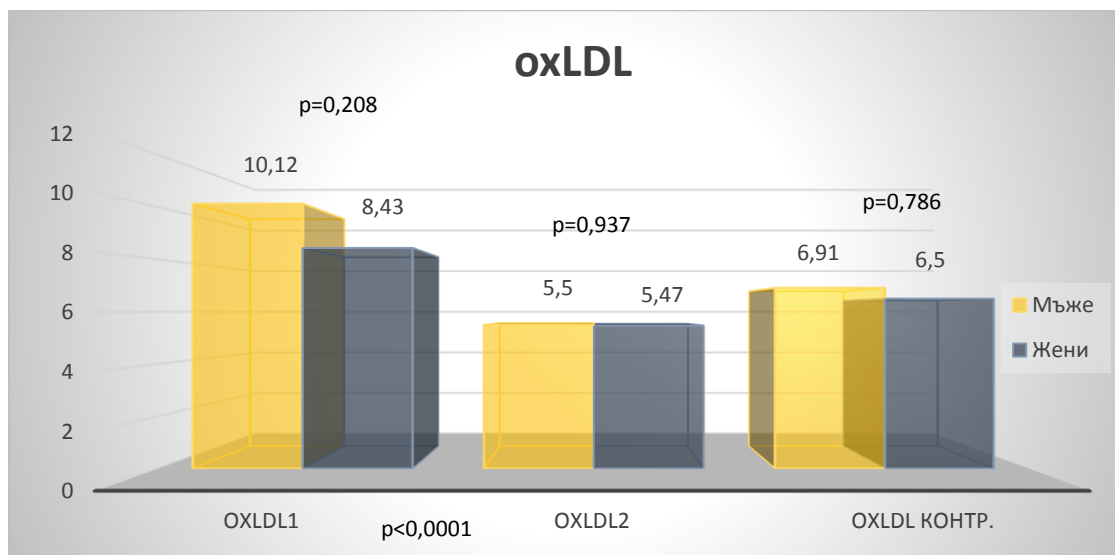
Таблица 26. Прогностично значение на дислипидемиите след ОКС, независимо от пола

Пациенти с ОКС	TChol	HDL	LDL	TG
Рехоспитализации	p=0,337	p=0,320	p=0,218	p=0,068
Реваскуларизации	p=0,368	p=0,975	p=0,460	p=0,276
Усложнения	p=0,694	p=0,862	p=0,850	p=0,041

Нивата на oxLDL в острата фаза на коронарния синдром са значимо по-високи в сравнение с хроничната фаза ($p < 0,0001$). Не се установяват сигнификантни полови

различия в плазмените концентрации на oxLDL в изследваните групи, независимо от незначимо по-високите нива в групата на мъжете в острата фаза и по-ниските плазмени концентрации в хроничната фаза при пациентите от женски пол и контролните индивиди (фиг. 20).

Фигура 20. Нива на oxLDL при остър коронарен синдром и контролна група



Не установяваме връзка между нивата на oxLDL в острата фаза (oxLDL1) и на шестия месец (oxLDL2) с изследваните полови стероиди. По-високите плазмени концентрации на oxLDL в условията на остра исхемия и некроза са свързани с понижената активност на есSOD в хроничната фаза в групата на пациентите от мъжки пол и в цялата група ($r = -0,521$, $p=0,046$). Активността на възпалителната реакция в острата фаза при мъжете (пикови нива на hsCRP) е зависима от хронично по-високите нива на оксидативен стрес ($r=0,549$, $p=0,015$). Нивата на oxLDL при проследяване корелират позитивно с по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза ($r=0,516$, $p=0,001$) и се асоциират с патологично ниски фракции на изтласкване (ФИ) на шести месец при пациентите, независимо от пола ($p=0,015$) (табл. 27).

Таблица 27. Корелации между oxLDL и нивата на половите хормони, сбора по SYNTAX, активността на esSOD, маркери на възпалението, миокардната некроза и показатели за левокамерна систолна функция при ОКС и проследяване на шести месец

Група	Жени с ОКС		Мъже с ОКС		Пациенти с ОКС	
	oxLDL1	oxLDL2	oxLDL1	oxLDL2	oxLDL1	oxLDL2
E2	p=0,205	p=0,816	p=0,715	p=0,232	p=0,251	p=0,554
T	p=0,117	p=0,604	p=0,393	p=0,611	p=0,258	p=0,369
DHEA-S	p=0,944	p=0,840	p=0,814	p=0,267	p=0,975	p=0,426
SYNTAX score	p=0,784	p=0,150	p=0,232	p=0,642	p=0,334	r=0,516, p=0,001
SOD1	p=0,346	p=0,591	p=0,152	p=0,744	p=0,523	p=0,900
SOD2	p=0,818	p=0,596	r= - 0,521, p=0,046	p=0,391	r= - 0,406, p=0,021	p=0,734
WBC	p=0,655	p=0,701	p=0,537	p=0,080	p=0,183	p=0,292
hsCRP1	p=0,751	p=0,580	p=0,926	r=0,549, p=0,015	p=0,936	p=0,441
hsCRP2	p=0,620	p=0,894	p=0,891	p=0,834	p=0,269	p=0,556
CPK	p=0,279	p=0,848	p=0,474	p=0,601	p=0,277	p=0,487
CPK-MB	p=0,936	p=0,716	p=0,820	p=0,550	p=0,690	p=0,510
hsTnT	p=0,676	p=0,216	p=0,494	p=0,766	p=0,478	p=0,264
ФИ1	p=0,164	p=0,599	p=0,585	p=0,934	p=0,120	p=0,691
ИКСО1	p=0,244	p=0,623	p=0,269	p=0,905	p=0,103	p=0,991
ФИ2	p=0,388	p=0,550	p=0,728	p=0,484	p=0,260	p=0,882
ИКСО2	p=0,615	p=0,570	p=0,205	p=0,333	p=0,096	p=0,880
Патологична ФИ	p=0,957	p=0,906	p=0,395	p=0,254	p=0,606	p=0,015
Патологичен ИКСО	p=0,443	-	p=0,206	p=0,300	p=0,148	p=0,285

Плазмените концентрации на тестостерон корелират позитивно с тези на oxLDL в острата фаза на коронарния синдром при инвазивно лекуваните жени с NSTEMI (табл. 28).

Таблица 28. OxLDL при реваскуларизирани пациенти в острата фаза - връзка с нивата на E2, T и DHEA-S, показатели за миокардна некроза и левокамерна систолна функция

Група	NSTEMI		STEMI	
Група	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Показател	oxLDL1	oxLDL1	oxLDL1	oxLDL1
E2	p=0,150	p=0,318	p=0,808	p=0,238
T	p=0,859	r-0,833, p=0,003	p=0,093	p=0,801
DHEA-S	p=0,606	p=0,837	p=0,052	p=0,309
СРК	p=0,815	p=0,259	p=0, 815	p=0,918
СРК-МВ	p=0,698	p=0,735	p=0, 698	p=0,602
hsTnT	p=0,573	p=0,191	p=0, 573	p=0,350
ФИ1	p=0,224	p=0,380	p=0, 224	p=0,509
ИКСО1	p=0,947	p=0,469	p=0,134	p=0,256

При пациентите със сигнификантна коронарна болест, лекувани инвазивно нивата на оксидативен стрес на шестия месец след острия коронарен синдром не се асоциират с тежестта на коронарната болест, възпалението и показателите за левокамерна систолна функция (табл. 29).

Таблица 29. Връзка на oxLDL със сбора по SYNTAX, нивата на hsCRP, фракциите на изтласкване и индексите на телесистолните обеми при реваскуларизирани след ОКС

Група	Пациенти с ОКС
Показател	oxLDL2
hsCRP2	p=0,849
SYNTAX score	p=0,218
ФИ2	p=0,115
ИКСО2	p=0,921
Патологична ФИ	p=0,071
Патологичен ИКСО	p=0,070

Независимо от вида на лечебната стратегия (инвазивна или консервативна), персистиращо високите нива на oxLDL на шестия месец са свързани половоспецифично в групата на пациентите от женски пол с по-висока честота на всички усложнения (табл. 30-32).

Таблица 30. Връзка на oxLDL в острата фаза с риска за исхемични усложнения една година след остър коронарен синдром, независимо от лечението

Показател	oxLDL1		
Група	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Пациенти с ОКС
Рехоспитализации	p=0,598	p=0,346	p=0,775
Реваскуларизации	p=0,992	p=0,315	p=0,121
Усложнения	p=0,830	p=0,687	p=0,788

Таблица 31. Връзка на oxLDL в хронична фаза с исхемичните усложнения една година след остър коронарен синдром, независимо от типа на лечението

Показател	oxLDL2		
Група	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Пациенти с ОКС
Рехоспитализации	p=0,182	p=0,068	p=0,105
Реваскуларизации	p=0,272	p=0,360	p=0,115
Усложнения	p=0,021	p=0,174	p=0,638

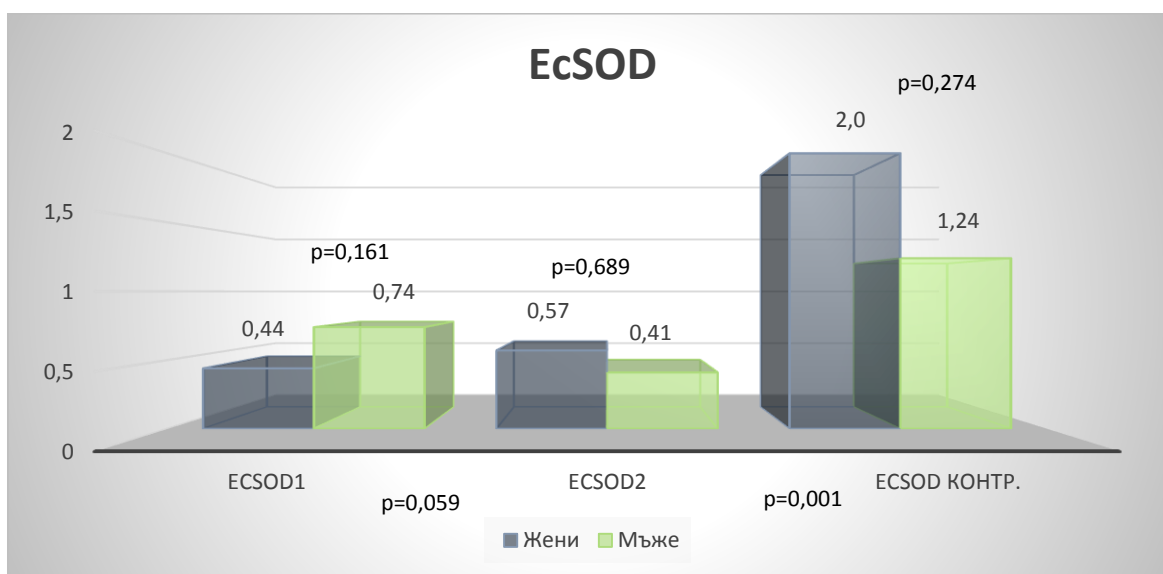
Таблица 32. Нива на oxLDL при ревакуларизирани пациенти с остър коронарен синдром - прогностично значение

Показател	oxLDL1	
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI
Рехоспитализации	p=0,805	p=0,974
Реваскуларизации	p=0,957	p=0,985
Усложнения	p=0,788	p=0,959

4. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза

Нивата на активност на есSOD при изследваните пациенти и контролни индивиди са представени на фигура 21. За разлика от контролни лица активността на есSOD е значимо понижена при пациентите с коронарна болест (p=0,001). В острата фаза, независимо от пола, се наблюдава гранично значимо нарастване в сравнение с плазмените концентрации на шестия месец след индексното събитие (p=0,059). Активността на есSOD в острата фаза е по-висока при пациентите от мъжки пол, докато шест месеца след индексното събитие и в контролната група активността на есSOD е по-висока при жените. Последните зависимости са несигнификантни (фиг. 21).

Фигура 21. Нива на активност на екстрацелуарната супероксиддисмутаза при пациенти в острата фаза (есSOD1), на шестия месец след коронарен синдром (есSOD2) и при лица без коронарна болест (есSOD контр.), различия в зависимост от пола



Активността на ecSOD не се асоциира с нивата на 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат, тежестта на коронарната атеросклероза, нивата на маркерите на възпалението, както в цялата група с ОКС, така и при пациентите, след разделяне в групи според пола. Не наблюдаваме и корелация между активността на ecSOD и максималното повишение на нито един от ензимните маркери за миокардна некроза (СРК, СРК-МВ, hsTnT). При жените и в цялата група високата антиоксидантна активност в острата фаза и на шестия месец след коронарния синдром се асоциира с негативно миокардно ремоделиране (високи ИКСО). В същото време максималното повишение в активността на ecSOD в острата фаза е свързано с по-високи фракции на изтласкване на шестия месец при пациентите от мъжки пол. Последните зависимости са получени при анализ на малък брой пациенти (табл. 33).

Таблица 33. Връзка между активността на ecSOD в острата фаза на коронарния синдром и след шестмесечно проследяване с половите хормони, маркерите за миокардна некроза, възпаление и левокамерна систолна функция

Група	Жени с ОКС		Мъже с ОКС		Пациенти с ОКС	
	ecSOD1	ecSOD2	ecSOD1	ecSOD2	ecSOD1	ecSOD2
E2	p=0,692	p=0,334	p=0,547	p=0,520	p=0,133	p=0,698
T	p=0,380	p=0,115	p=0,988	p=0,247	p=0,525	p=0,588
DHEA-S	p=0,792	p=0,417	p=0,236	p=0,967	p=0,780	p=0,917
SYNTAX score	p=0,713	p=0,291	p=0,650	p=0,154	p=0,881	p=0,481
hsCRP 1	p=0,655	p=0,418	p=0,114	p=0,900	p=0,658	p=0,519
hsCRP2	p=0,160	p=0,156	p=0,244	p=0,941	p=0,864	p=0,082
WBC	p=0,588	p=0,387	p=0,207	p=0,383	p=0,080	p=0,728
СРК	p=0,929	p=0,283	p=0,136	p=0,496	p=0,480	p=0,789
СРК-МВ	p=0,861	p=0,064	p=0,181	p=0,337	p=0,477	p=0,597
hsTnT	p=0,923	p=0,527	p=0,405	p=0,677	p=0,724	p=0,268
ФИ1	p=0,979	p=0,745	p=0,476	p=0,634	p=0,359	p=0,687
ИКСО1	p=0,796	r = 0,611, p=0,007	p=0,737	p=0,306	p=0,881	p=0,107
ФИ2	p=0,972	p=0,157	r=0,472, p=0,031	p=0,821	p=0,255	p=0,666
ИКСО2	r=0,590, p=0,015	p=0,066	p=0,338	p=0,257	p=0,407	r=0,361, p=0,039
Патологична ФИ	p=0,312	p=0,163	p=0,455	p=0,948	p=0,585	p=0,602
Патологичен ИКСО	p=0,227	p=0,767	p=0,088	p=0,094	p=0,148	p=0,138

При реваскуларизираните пациенти с NSTEMI активността на ecSOD в острата фаза в подгрупата на жените корелира позитивно с максималните нива на креатин-фосфокиназата (СРК), а при мъжете и цялата група със STEMI - с повишението на крайните систолни обеми (табл. 34).

Таблица 34. Нива на активност на ecSOD в острата фаза (ecSOD1) при ревакуларизирани пациенти - корелации с маркери за миокардна некроза и показатели за левокамерна систолна функция

Вид ОКС	NSTEMI		STEMI	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Показател	ecSOD1	ecSOD1	ecSOD1	ecSOD1
E2	p=0,314	p=0,396	p=0,715	p=0,314
T	p=0,759	p=0,808	p=0,197	p=0,795
DHEA-S	p=0,204	p=0,337	p=0,067	p=0,142
СРК	p=0,436	r=0,842, p=0,018	p=0,160	p=0,436
СРК-МВ	p=0,432	p=0,124	p=0,075	p=0,432
hsTnT	p=0,337	p=0,759	p=0,501	p=0,337
ФИ1	p=0,795	p=0,807	p=0,190	p=0,795
ИКСО1	p=0,290	p=0,636	r=0,606, p=0,048	r=0,788, p=0,004

При пациенти със сигнификантна коронарна болест и проведена ревакуларизация липсва статистически значима корелационна зависимост между активността на ecSOD с нивата на hsCRP, тежестта на обструктивната коронарна болест и левокамерната систолна функция шест месеца след коронарния синдром (табл. 35).

Таблица 35. Зависимост между активността на ecSOD с нивата на hsCRP, SYNTAX сбора и показателите за левокамерна систолна функция на шестия месец след остър коронарен синдром при ревакуларизирани пациенти

Показател	ecSOD2
Група	Ревакуларизирани пациенти
CRP2	p=0,585
SYNTAX	p=0,570
ФИ2	p=0,849
ИКСО2	p=0,196
Патологична ФИ	p=0,789
Патологичен ИКСО	p=0,196

Промяната в активността на ecSOD в острата фаза и при проследяване на шестия месец, не са свързани в цялата група, нито отделно при ревакуларизираните пациенти с честотата на усложненията (табл. 36 и 37).

Таблица 36. Активност на ecSOD в острата фаза и при проследяване – прогностична роля

Група	Пациенти с ОКС	
	ecSOD1	ecSOD2
Рехоспитализации	p=0,558	p=0,200
Ревакуларизации	p=0,060	p=0,315
Усложнения	p=0,887	p=0,211

Таблица 37. Активност на есSOD при остър коронарен синдром - връзка с едногодишната прогноза при ревакуларизирани пациенти

Показател	есSOD1	
	Ревакуларизирани пациенти	
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI
Рехоспитализации	p=0,388	p=0,779
Ревакуларизации	p=0,280	p=0,143
Усложнения	p=0,298	p=0,780

5. Генен вариант есSOD-R213G

На таблица 38 са представени генотипната и фенотипна честота, както и разпределението в зависимост от пола на единичния нуклеотиден полиморфизъм R213G за есSOD при остър коронарен синдром.

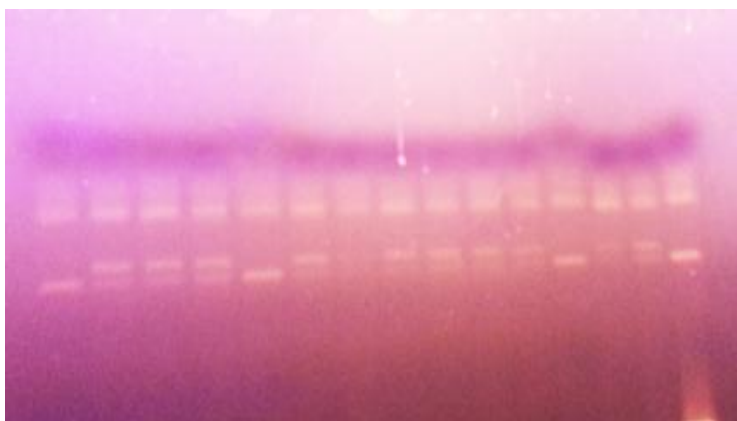
Таблица 38. Генен вариант есSOD-R213G - генотипна и фенотипна честота при ОКС

R213G генотип	Фенотип	Пациенти с ОКС	Мъже с ОКС	Жени с ОКС
Хомозиготи	Gly/Gly	20 (20%)	12 (22%)	8 (17%)
Хетерозиготи	Arg/Gly	62 (60%)	33 (60%)	29 (62%)
Нормален тип	Arg/Arg	20 (20%)	10 (18%)	10 (21%)

Честотата на есSOD-R213G е несигнификантно по-висока при изследваните мъже с остър коронарен синдром (мъже vs жени - 82% vs 79%, p=0,695).

Резултат от рестрикционен анализ на локус за свързващия домейн на есSOD в участък 4 p15.3 - 4 p15 е представен на снимка 1.

Снимка 1. Резултат от рестрикционен анализ на локус за свързващия домейн на есSOD в участък 4 p15.3 - 4 p15.1



Не установяваме по-висока честота на вариантния алел есSOD-R213G при пациентите с анамнеза за ранна съдова болест (вариантен vs нормален генотип, 24% vs

25%, $p=0,474$) и настъпили усложнения след ОКС (вариантен vs нормален генотип, 78% vs 21%, $p=0,646$) (табл. 39).

Таблица 39. Честота на фамилна анамнеза за ранна съдова болест и усложнения след остър коронарен синдром – връзка с честотата на *ecSOD-R213G*

Усложнения/група	R213G носители	Нормален генотип	p-value
Пациенти с ОКС (n-96)	36 (78,3%)	10 (21,7%)	$p=0,646$
Мъже с ОКС (n-51)	21 (75%)	7 (25%)	$p=0,159$
Жени с ОКС (n-45)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	$p=0,716$
Фамилна анмнеза за съдова болест (n-96)	22 (76,9%)	4 (15,3%)	$p=0,474$

Вариантният генотип не е свързан с нивата на ендогенните полови хормони – 17β -естрадиол ($p=0,185$), тестостерон ($p=0,318$) и дехидроепиандростерон-сулфат ($p=0,481$), *oxLDL1* ($p=0,686$), активността на *ecSOD1* ($p=0,342$) при остър коронарен синдром, нито с ангиографската степен на коронарната атеросклероза, оценена със SYNTAX сбора ($p=0,867$) (табл. 40).

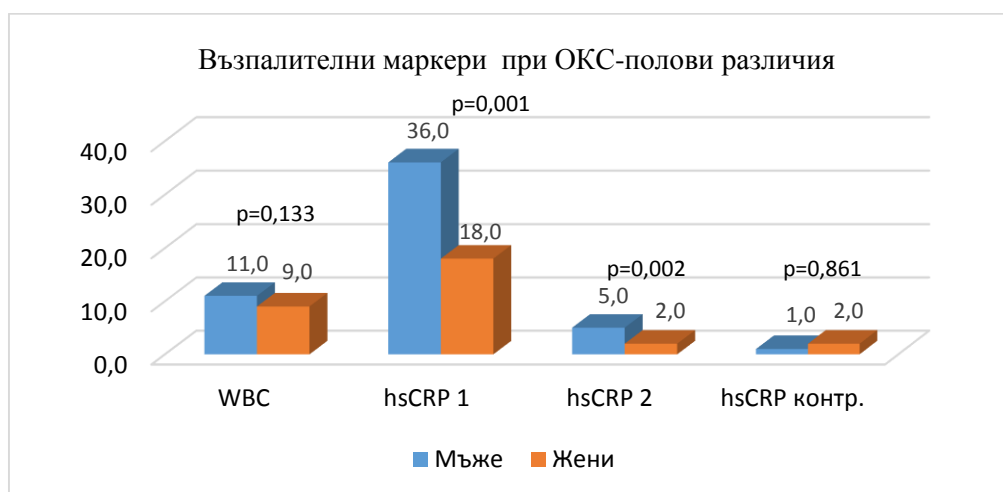
Таблица 40. Честота на *ecSOD-R213G* при ОКС - връзка с нивата на полови хормони, маркери на оксидативен стрес и тежестта на коронарната болест

Показател	Плазмени нива		p-value
	Носители на R213G	Нормален генотип	
17β -естрадиол (n-59)	159,08 ± 134,47	102,62 ± 70,15	$p=0,185$
Тестостерон (n-59)	7,88 ± 8,62	9,11 ± 7,52	$p=0,318$
DHEA-S (n-59)	2,99 ± 2,84	2,98 ± 1,80	$p=0,481$
<i>oxLDL1</i> (n-60)	11,57 ± 10,03	9,36 ± 4,33	$p=0,686$
<i>ecSOD1</i> (n-37)	0,70 ± 0,660	0,96 ± 1,651	$p=0,342$
SYNTAX сбор (n-89)	11 ± 11	10 ± 10	$p=0,867$

6. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин

На фигура 22 са означени средните стойности на възпалителните маркери *hsCRP* и брой левкоцити в острата фаза (*hsCRP1* и *WBC*), на шестия месец след коронарен синдром (*hsCRP2*) и при контролни индивиди (*hsCRP* контр.).

Фигура 22. Възпалителни маркери при пациенти с ОКС и при контролни лица



Нивата на hsCRP са значимо по-високи при мъжете в острата фаза (мъже vs жени – $36,36 \pm 49,28$ vs $17,95 \pm 31,93$ mg/l, $p=0,001$), при проследяване (мъже vs жени – $4,62 \pm 4,41$ vs $1,84 \pm 1,81$ mg/l, $p=0,002$) и незначимо по-високи в контролната група жени (мъже vs жени – $1,54 \pm 1,33$ vs $2,0 \pm 1,83$ mg/l, $p=0,861$) (фиг. 22).

При двата пола се установява еднакво слаба до умерена позитивна корелация между броя на левкоцитите, нивата на високосензитивния С-реактивен протеин и ензимните маркери за миокардна некроза в острата фаза на коронарния синдром (табл. 41). Повишението на високосензитивния С-реактивен протеин е свързано с влошени показатели за ЛК систолна функция при първоначалната хоспитализация и при проследяване при мъжете и в цялата група. За разлика от hsCRP по-високостепенната левкоцитоза при индексното събитие, в тези две групи се асоциира с влошена контрактилна функция на шестия месец (по-ниски ФИ2). При жените нивата на hsCRP и левкоцитозата корелират негативно единствено с острата промяна в левокамерната систолна функция (ФИ1) (табл. 42 и 43).

Таблица 41. Корелации на високосензитивния С-реактивен протеин в острата фаза с ензимите за миокардна некроза и показатели за левокамерна систолна функция

Показател	hsCRP1		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
СРК	$r=0,341$, $p=0,001$	$r=0,375$, $p=0,001$	$r=0,421$, $p<0,0001$
СРК-МВ	$r=0,472$, $p<0,0001$	$r=0,333$, $p=0,002$	$r=0,463$, $p<0,0001$
hsTnT	$r=0,411$, $p<0,0001$	$r=0,458$, $p<0,0001$	$r=0,466$, $p<0,0001$
ФИ 1	$r= - 0,328$, $p=0,003$	$r= - 0,237$, $p=0,035$	$r=0,338$, $p<0,0001$
ИКСО 1	$r=0,327$, $p=0,003$	$p=0,198$	$r=0,327$, $p<0,0001$
ФИ2	$r= - 0,316$, $p=0,032$	$p=0,779$	$r= - 0,299$, $p=0,009$
ИКСО2	$r=0,420$, $p=0,005$	$p=0,330$	$r=0,328$, $p=0,004$

Таблица 42. Зависимост на левкоцитния брой с нивата на ензимите за миокардна некроза и показатели за левокамерна систолна функция при остър коронарен синдром

Показател	WBC		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
СРК	r=0,339, p=0,001	r=0,288, p=0,010	r=0,339, p= 0,001
СРК-МВ	r=0,422, p<0,0001	p=0,112	r=0,422, p<0,0001
hsTnT	r= 0,385, p<0,0001	r= 0,359, p=0,001	r=0,385, p<0,0001
ФИ1	p=0,147	r= - 0,267, p=0,017	p=0,147
ИКСО1	p=0,361	p=0,537	p=0,230
ФИ2	r= - 0,379, p=0,012	p=0,103	r= - 0,370, p=0,001
ИКСО2	p=0,127	p=0,795	p=0,120

При ревакуларизираните мъже с NSTEMI пиковите нива на hsCRP корелират позитивно с тежестта на миокардната некроза и остро повишение на телесистолните обеми. При инвазивно лекуваните мъже със STEMI, по-високите максимални нива на hsCRP се асоциират с по-ниски фракции на изтласкване на шести месец, а в цялата подгрупа с остро повишени ИКСО и влошени показатели за ЛК систолна функция (ФИ и ИКСО) при проследяване (табл. 43).

Таблица 43. Зависимости между нивата на hsCRP и показатели за миокардно увреждане при ревакуларизирани

Показател	hsCRP1					
	Мъже с ОКС		Жени с ОКС		Пациенти с ОКС	
	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
СРК	r=0,409, p=0,027	p=0,306	p=0,428	p=0,646	r=0,361, p=0,009	r=0,389, p=0,001
СРК-МВ	r=0,442, p=0,016	p=0,270	p=0,672	p=0,884	r=0,345, p=0,013	r=0,372, p=0,002
hsTnT	r=0,406, p=0,029	p=0,159	p=0,121	p=0,155	r=0,345, p=0,013	r=0,392, p=0,001
ФИ 1	p=0,396	p=0,397	p=0,739	p=0,857	p=0,199	p=0,089
ИКСО 1	r=0,365, p=0,034	p=0,297	p=0,383	p=0,528	r=0,265, p=0,037	r=0,265, p=0,039
ФИ2	p=0,462	r= - 0,443, p= 0,027	p=0,132	p=0,221	p=0,782	r= - 0,395, p=0,011
ИКСО2	p=0,821	p=0,181	p=0,547	p=0,351	p=0,257	r=0,415, p=0,009

При ревакуларизираните пациенти със STEMI повишението на левкоцитите е свързано с по-високи пикови нива на някои от ензимите за миокардна некроза (СРК-МВ, hsTnT) в групата на жените и независимо от пола. При пациентите от мъжки пол

левкоцитозата в острата фаза корелира негативно с фракцията на изтласкване, а в цялата група и с по-високи ИКСО при проследяване (табл. 44).

Таблица 44. Брой левкоцити - зависимости с показатели за миокардна некроза и левокамерна систолна функция при остър коронарен синдром с инвазивно лечение

Показател	WBC					
	Мъже		Жени		Пациенти	
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
СРК	p=0,183	p=0,380	p= 0,112	p=0,170	p=0,512	p=0,071
СРК-МВ	p=0,155	r=0,614, p=0,001	r=0,268, p=0,065	p=0,590	p=0,795	r=0,256, p=0,034
hsTnT	p=0,589	p=0,464	r=0,406, p=0,004	r=0,490, p=0,015	p=0,376	r=0,379, p=0,001
ФИ1	p=0,927	p=0,268	p=0,698	p=0,498	p=0,286	p=0,460
ИКСО1	p=0,858	p=0,290	p=0,224	p=0,985	p=0,752	p=0,579
ФИ2	p=0,711	r=-0,638, p<0,0001	p=0,711	p=0,632	p=0,599	r= - 0,426, p=0,006
ИКСО2	p=0,512	p=0,117	p=0,782	p=0,251	p=0,979	r=0,334, p=0,037

Плазмените концентрации на hsCRP на шестия месец след коронарен синдром, не са свързани с тежестта на коронарната болест и с влошаване на систолната функция, независимо от терапевтичната стратегия (табл. 45 и 46).

Таблица 45. Корелации на hsCRP при шестмесечно проследяване със сбора по SYNTAX и показатели за левокамерна систолна функция

Показател	hsCRP2		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
SYNTAX score	p=0,482	p=0,334	p=0,331
ФИ2	p=0,759	p=0,399	p=0,655
ИКСО2	p=0,275	p=0,186	p=0,971
Патологична ФИ	-	-	p=0,521
Патологичен ИКСО	-	-	p=0,501

Таблица 46. Зависимост на нивата на hsCRP на шестия месец след ОКС с тежестта на коронарната атеросклероза и левокамерната функция при реваскуларизирани пациенти

Показател	hsCRP2
SYNTAX score	p=0,935
ФИ2	p=0,986
ИКСО2	p=0,789
Патологична ФИ	p=0,867
Патологичен ИКСО	p=0,504

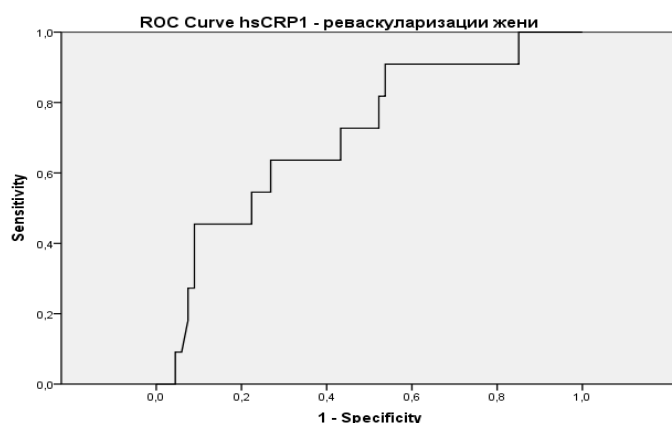
Независимо от първоначалната терапевтична стратегия по-високите максимални стойности на високосензитивния С-реактивен протеин се асоциират с повишена едногодишна честота на повторни коронарни интервенции в групата на жените с ОКС ($p=0,027$) и са свързани гранично ($p=0,052$) с риска от исхемични усложнения, независимо от пола. Персистирането на високи нива на hsCRP на шести месец е свързано с гранична значимост с по-висока едногодишна честота на реваскуларизациите ($p=0,056$) в цялата група (табл. 47).

Таблица 47. Високосензитивен CRP и левкоцитен брой - прогностично значение

Група	Маркер	Рехоспитализции	Реваскуларизации	Усложнения
Мъже	WBC	$p=0,324$	$p=0,101$	$p=0,915$
	hsCRP1	$p=0,983$	$p=0,149$	$p=0,469$
	hsCRP2	-	-	-
Жени	WBC	$p=0,221$	$p=0,097$	$p=0,691$
	hsCRP1	$p=0,672$	$p=0,027$	$p=0,175$
	hsCRP2	-	-	-
Всички	WBC	$p=0,252$	$p=0,099$	$p=0,938$
	hsCRP1	$p=0,373$	$p=0,335$	$p=0,052$
	hsCRP2	$p=0,112$	$p=0,056$	$p=0,112$

Стойности на hsCRP $> 14,5$ mg/l в острата фаза на коронарен синдром определят по-висока едногодишна честота на реваскуларизации в групата на жените със ($p=0,027$; сензитивност 63% и специфичност 73%) (фиг. 23).

Фигура 23. ROC анализ на зависимостта между нивата на hsCRP1 и едногодишния риск за реваскуларизация в групата на жените с остър коронарен синдром



Установява се тенденция за по-висок едногодишен риск от реваскуларизации при мъжете с NSTEMI при по-високи нива на високосензитивния CRP в острата фаза ($p=0,054$) (табл. 48). При инвазивно лекуваните пациенти повишението на левкоцитите в острата фаза на коронарния синдром се асоциира със значим риск за повторни ПКИ при мъжете с NSTEMI ($p=0,013$), при жените ($p=0,006$) и в цялата група със STEMI ($p=0,023$) (табл. 49).

Таблица 48. Прогностично значение на hsCRP при пациенти с ОКС, подложени на реваскуларизация

Показател	hsCRP1					
	Мъже с ОКС		Жени с ОКС		Пациенти с ОКС	
Група	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС	Пациенти с ОКС
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
Рехоспитализации	p=0,877	p=0,217	p=0,792	p=0,674	p=0,375	p=0,724
Реваскуларизации	p=0,054	p=0,192	p=0,239	p=0,898	p=0,538	p=0,720
Усложнения	p=0,861	p=0,792	p=0,317	p=0,671	p=0,375	p=0,724

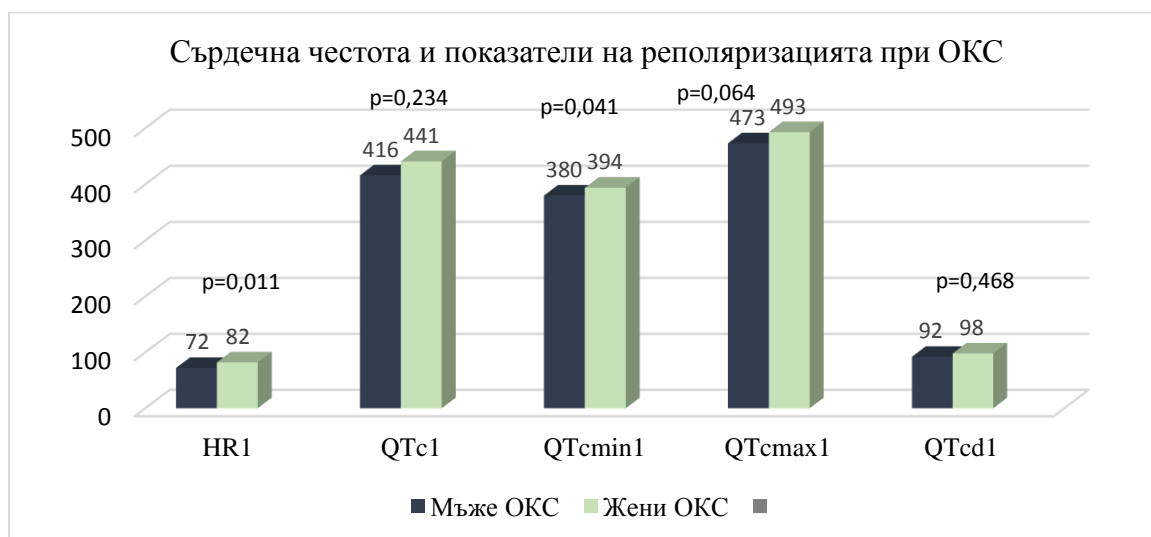
Таблица 49. Прогностично значение на левкоцития брой при реваскуларизирани пациенти с ОКС

Показател	WBC					
	Мъже с ОКС		Жени с ОКС		Пациенти с ОКС	
Група	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС	Пациенти с ОКС
Вид ОКС	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI	STEMI
Рехоспитализации	p=0,145	p=0,103	p=0,567	p=0,315	p=0,162	p=0,089
Реваскуларизации	p=0,013	p=0,409	p=0,688	p=0,006	p=0,062	p=0,023
Усложнения	p=0,188	p=0,770	p=0,344	p=0,557	p=0,900	p=0,538

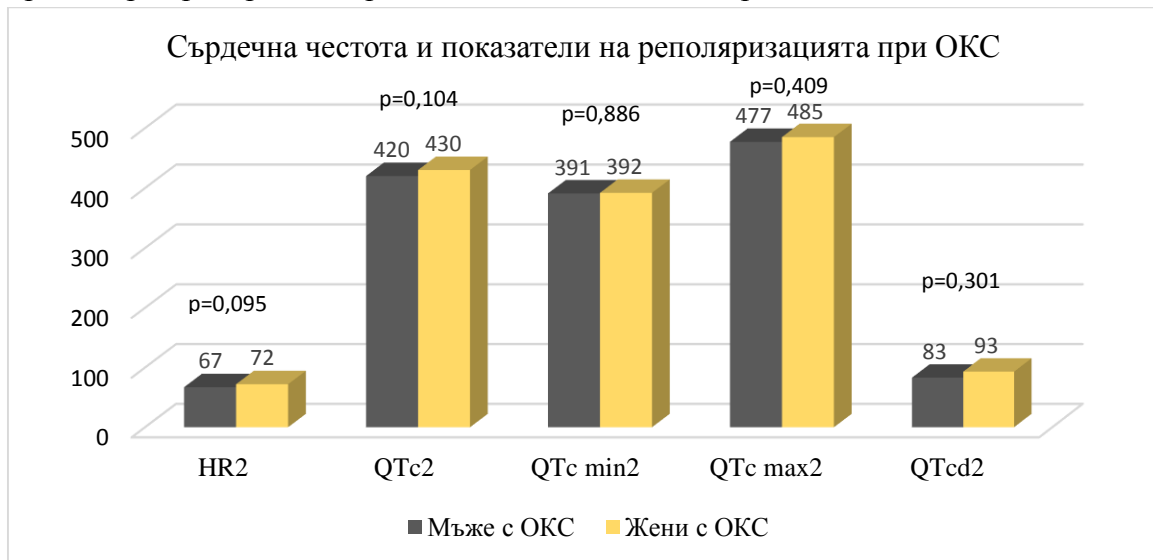
7. Сърдечната честота, QTc интервал и дисперсия на реполяризацията (QTcd)

На фигури 24-26 са представени средните стойности и различията им в зависимост от пола на сърдечната честота, минималните, максималните и обичайните стойности на коригирания спрямо сърдечната честота QT интервал (QTcmin, QTcmax, QTc), дисперсията на QTc (QTcd) при пациенти с остър коронарен синдром преди, след терапия и при контролни индивиди.

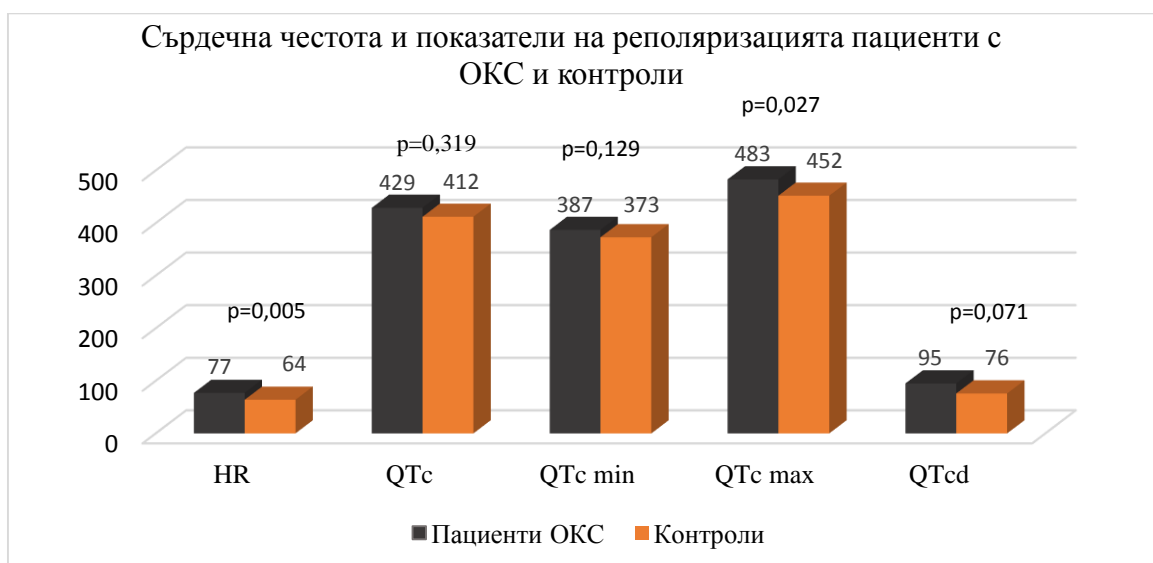
Фигура 24. Сърдечна честота, коригиран QT интервал и дисперсия на QTc при пациенти в острата фаза на коронарен синдром, преди лечение – полови различия



Фигура 25. Средни стойности на сърдечната честота и показатели на реполяризацията при остър коронарен синдром след лечение – полови различия



Фигура 26. Стойности на показателите на реполяризацията и сърдечната честота при пациенти с ОКС, преди реваскуларизация и индивиди без коронарна болест (контроли)



Различията в зависимост от пола - по-висока сърдечна честота (HR), тенденция за по-голяма продължителност на максималния коригиран QT интервал (QTc max) при жените и сигнификантно по-къси минимални QTc (QTcmin) при мъжете, които установяваме в острата фаза на коронарния синдром, изгубват статистическата си значимост след реваскуларизация и/или медикаментозна терапия (фиг. 25 и 26). В контролната група не се наблюдават сигнификантни полови различия по отношение на изследваните ЕКГ показатели (фиг. 25 и 26).

Сравнението на ЕКГ параметрите преди и след проведена терапия, след разделяне в подгрупи в зависимост от пола, показва по-висока сърдечна честота при жените с ОКС и по-къси средни QTc интервали при изследваните мъже в условията на остра исхемия. Установените половоспецифични зависимости отслабват до статистически

несигнификантни след реваascularизация и медикаментозно лечение. Подобни резултати се получават и при анализ по полов признак на ЕКГ данните на пациенти и контролни лица (табл. 50 и 51).

Таблица 50. Различия в електрокардиографските показатели при пациенти с ОКС преди и след терапия във връзка и независимо от пола

Групи	Мъже преди терапия/ мъже след терапия	Жени преди терапия/ жени след терапия	Пациенти преди терапия/ пациенти след терапия
HR	p=0,084	p=0,040	p=0,014
QTc	p=0,013	p=0,136	p=0,012
QTc min	p=0,189	p=0,942	p=0,418
QTc max	p=0,865	p=0,526	p=0,718
QTcd	p=0,271	p=0,487	p=0,229

Таблица 51. Електрокардиографски показатели при ОКС – сравнение между пациенти (преди и след терапия) и контролни лица след разделяне в подгрупи в зависимост от пола

Групи	Мъже преди терапия/мъже контроли	Мъже след терапия/мъже контроли	Жени преди терапия/жени контроли	Жени след терапия/жени контроли
HR	p=0,257	p=0,857	p=0,022	p=0,071
QTc	p=0,042	p=0,094	p=0,280	p=0,728
QTc min	p=0,491	p=0,271	p=0,161	p=0,261
QTc max	p=0,423	p=0,200	p=0,107	p=0,146
QTcd	p=0,093	p=0,351	p=0,361	p=0,539

При мъжете с остър коронарен синдром и при пациентите, независимо от пола, нивата на тестостерон корелират негативно със стойностите на сърдечната честота в острата фаза на коронарния синдром, преди лечение (табл. 53). След реваascularизация и/или медикаментозна терапия е налице негативна корелация между плазмените нива на тестостерон и продължителността на средните QTc интервали при пациентите, независимо от пола и позитивна между естрадиола и максималните стойности на коригирания QT интервал (QTcmax) при жените и при всички пациенти (табл. 53, 54 и 55).

Таблица 52. Зависимости на сърдечната честота и показателите на реполяризацията с нивата на половите хормони в групата на мъжете с ОКС, преди и след лечение

Група	Мъже с ОКС			Мъже с ОКС след лечение		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,777	r= - 0,265; p=0,032	p=0,839	p=0,260	p=0,369	p=0,440
QTc	p=0,059	p=0,251	p=0,783	p=0,788	p=0,344	p=0,920
QTc min	p=0,272	p=0,379	p=0,942	p=0,936	p=0,334	p=0,906
QTc max	p=0,433	p=0,344	p=0,172	p=0,165	p=0,136	p=0,401
QTcd	p=0,949	p=0,996	p=0,094	p=0,077	p=0,073	p=0,424

Таблица 53. Зависимости на сърдечната честота, QTc, QTcd с нивата на половите хормони при жени с остър коронарен синдром, преди и след терапия

Група	Жени с ОКС			Жени с ОКС след лечение		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,091	p=0,620	p=0,893	p=0,352	p=0,453	p=0,267
QTc	p=0,788	p=0,091	p=0,581	p=0,860	p=0,733	p=0,427
QTcmin	p=0,370	p=0,983	p=0,259	p=0,348	p=0,499	p=0,351
QTcmax	p=0,500	p=0,363	p=0,956	r=0,544; p=0,009	p=0,189	p=0,297
QTcd	p=0,877	p=0,493	p=0,587	p=0,095	p=0,081	p=0,221

Таблица 54. Корелации между E2, T и DHEA-S и електрокардиографски показатели в цялата група с ОКС, преди и след проведено лечение

Група	Пациенти с ОКС			Пациенти с ОКС след лечение		
	E2	T	DHEA-S	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,869	r= - 0,209; p=0,027	p=0,997	p=0,071	p=0,546	p=0,638
QTc	p=0,063	p=0,915	p=0,225	p=0,751	r= - 0,279; p=0,045	p=0,317
QTcmin	p=0,533	p=0,426	p=0,474	p=0,186	p=0,948	p=0,888
QTcmax	p=0,556	p=0,253	p=0,125	r=0,329; p=0,017	p=0,765	p=0,340
QTcd	p=0,711	p=0,950	p=0,540	p=0,181	p=0,282	p=0,349

Плазмените нива на E2 и DHEA-S са свързани с удължаване съответно на максималния и средния коригиран QT интервал при индивиди от двата пола без коронарна болест на средна възраст (контроли) (табл. 56).

Таблица 55. Зависимости на сърдечната честота и показателите на реполяризацията с нивата на E2, T и DHEA-S при контролни индивиди

Група	Контроли		
	E2	T	DHEA-S
HR	p=0,094	p=0,875	p=0,186
QTc	p=0,884	p=0,132	r=0,734; p=0,004
QTc min	p=0,353	p=0,817	p=0,952
QTc max	r=0,579; p=0,030	p=0,578	p=0,201
QTcd	p=0,537	p=0,387	p=0,176

При пациентите от женски пол сърдечната честота и максималният коригиран QT интервал при хоспитализацията определят повишена честота на усложнения (камерни тахикардии, рецидиви на исхемия, реваскуларизации, повторен ОКС, инсулт, смърт, независимо от причината) до една година след коронарния синдром (табл. 57 и 58).

Таблица 56. Връзка на сърдечната честота, QTc, QTcmin, QTcmax и QTcd в острата фаза на коронарен синдром, преди терапия с едногодишната честота на усложнения

Усложнения	HR 1	QTc 1	QTc min 1	QTc max 1	QTcd 1
Мъже с ОКС	p=0,620	p=0,607	p=0,917	p=0,456	p=0,431
Жени с ОКС	p=0,018	p=0,709	p=0,144	p=0,016	p=0,067
Пациенти	p=0,265	p=0,789	p=0,495	p=0,149	p=0,212

След проведена антиишемична терапия и/или реваскуларизация никой от изследваните показатели за електрическа активност на сърцето не е свързан с едногодишния риск от усложнения.

Таблица 57. Прогностична значимост на сърдечната честота, QTc, QTcmin, QTcmax и QTcd при пациенти с остър коронарен синдром, след инвазивно лечение

Усложнения	HR 2	QTc 2	QTc min 2	QTc max 2	QTcd 2
Мъже с ОКС	p=0,772	p=0,530	p=0,052	p=0,449	p=0,530
Жени с ОКС	p=0,522	p=0,685	p=0,244	p=0,965	p=0,301
Пациенти	p=0,960	p=0,717	p=0,687	p=0,583	p=0,777

Не се установяват различия в стойностите на QTcmin, QTcmax, и QTcd при изследване от двама независими изследователи - interobserver variability (Н.С. и П.П.) и от един изследовател - intraobserver variability (Н.С.) (табл. 59).

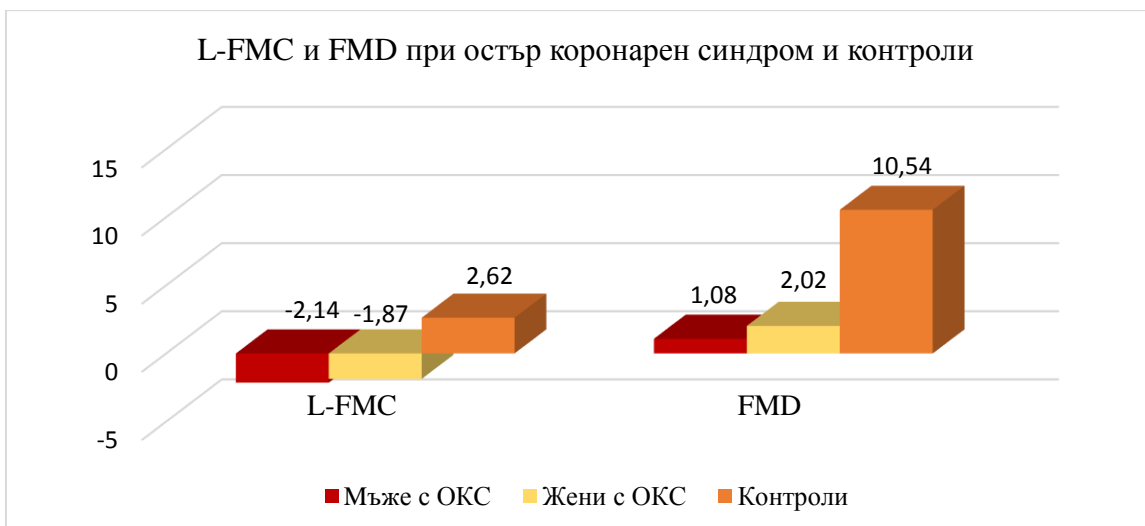
Таблица 58. Изследване на QTcmin, QTcmax, QTcd - валидиране на метода

Тест	Intraobserver variability			Interobserver variability		
	msec	Различия	Коефициент на корелация	msec	Различия	Коефициент на корелация
QTcmin	1,0±41,3	p=0,915	r=0,605	7,6±23,2	p=0,148	r=0,824
QTcmax	4,0±31,5	p=0,577	r=0,627	3,8±22,7	p=0,446	r=0,735
QTcd	2,0±37,2	p=0,813	r=0,371	28,6±91,3	p=0,109	r=0,167

8. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия

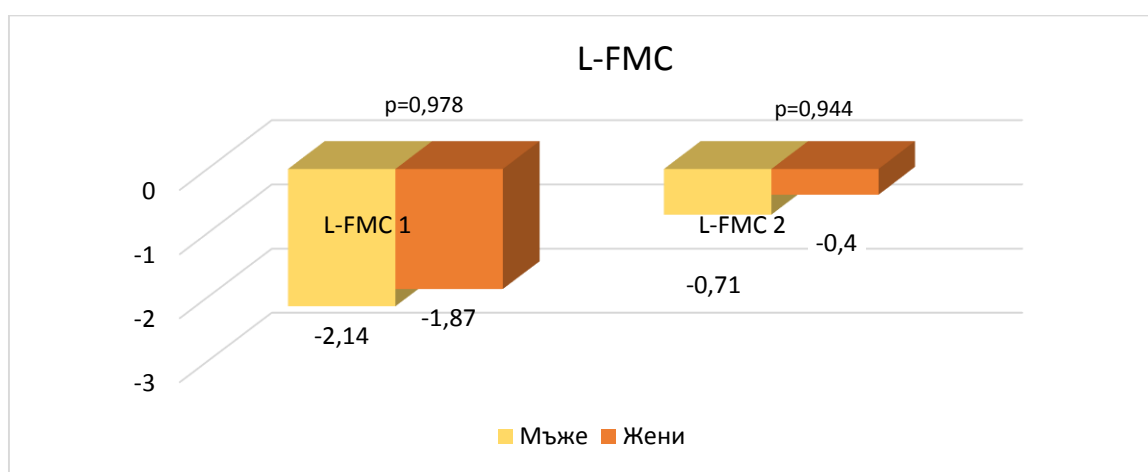
Средните стойности на L-FMC и FMD на брахиалната артерия при пациентите в острата фаза на коронарен синдром, при проследяване на третия месец и при контролни индивиди са представени на фигура 27.

Фигура 27. Кръвоток-медирана вазоконстрикция и вазодилатация при пациенти и контролни лица



При проследяване (на трети месец) след ОКС установяваме статистически несигнификантно подобрене в способността за вазодилатация при реактивна хиперемия и понижена степен на вазоконстрикция, дистално от мястото на компресия на брахиалната артерия при пациентите от двата пола (фиг. 28, 29 и табл. 59).

Фигура 28. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция при пациенти в острата фаза на коронарен синдром (L-FMC1) и след тримесечно проследяване (L-FMC2)



Фигура 29. Кръвоток-медирана вазодилатация в острата фаза (FMD1) и на третия месец (FMD2) след коронарен синдром при пациенти от двата пола

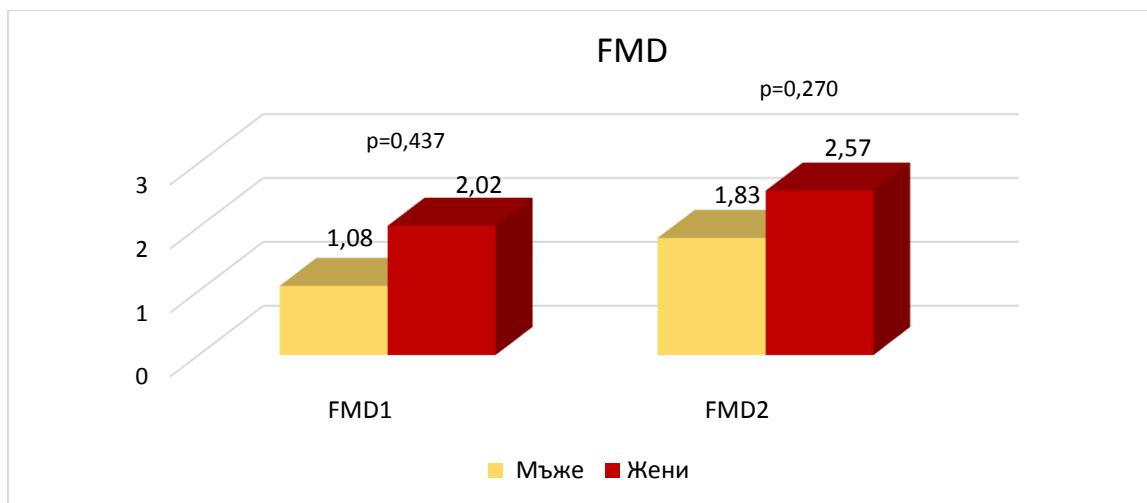


Таблица 59. Различия в стойностите на L-FMC и FMD три месеца след ОКС (L-FMC2 и FMD2) в сравнение с острата фаза (L-FMC1 и FMD1) при пациенти от двата пола

Показател/ група	Различия	
	L-FMC1/L-FMC2	FMD1/FMD2
Мъже	p=0,492	p=0,955
Жени	p=0,672	p=0,368

При жените в острата фаза на коронарен синдром по-високите нива на L-FMC и FMD корелират негативно с максималните стойности на ензимните маркери за некроза - СРК и СРК-МВ (табл. 60).

Таблица 60. Корелация на L-FMC и FMD с плазмените нива на hsCRP и показатели за миокардно увреждане при жени в острата фаза и на шести месец след ОКС

Група	Жени с ОКС			
	L-FMC1	FMD1	L-FMC2	FMD2
SYNTAX score	p=0,085	p=0,557	p=0,672	p=0,459
hsCRP1	p=0,954	-	p=0,536	-
СРК	r= - 0,434, p=0,030	p=0,083	p=0,190	p=0,484
СРК-МВ	p=0,170	r= - 0,363, p=0,045	p=0,096	p=0,750
hsTnT	p=0,626	p=0,277	p=0,247	p=0,937
ФИ1	p=0,552	p=0,588	p=0,654	p=0,200
ИКСО1	p=0,649	p=0,655	p=0,693	p=0,385
ФИ2	p=0,109	p=0,359	p=0,229	p=0,246
ИКСО2	p=0,323	p=0,119	p=0,866	p=0,836

L-FMC корелира негативно с нивата на възпалителния маркер hsCRP в острата фаза на коронарния синдром само при изследваните мъже. При пациентите от мъжки пол

персистиращо високите нива на L-FMC и FMD са свързани с по-високи фракции на изтласкване при проследяване на третия месец след коронарен инцидент (табл. 61).

Таблица 61. Корелация на L-FMC и FMD с плазмените нива на hsCRP и показатели за миокардно увреждане при пациенти от мъжки пол в острата фаза на коронарен синдром и при проследяване

Група	Мъже с ОКС			
	L-FMC1	FMD1	L-FMC2	FMD2
SYNTAX score	p=0,849	p=0,221	p=0,178	p=0,421
hsCRP1	r= - 0,571, p=0,041	-	p=0, 705	-
СРК	p=0,300	p=0,502	p=0,555	p=0,670
СРК-МВ	p=0,185	p=0,785	p=0,750	p=0,689
hsTnT	p=0,130	p=0,946	p=0,555	p=0,770
ФИ1	p=0,410	p=0,361	p=0,327	p=0,300
ИКСО1	p=0,174	p=0,718	p=0,516	p=0,805
ФИ2	p=0,244	p=0,996	p=0,076	r=0,730, p=0,040
ИКСО2	p=0,606	p=0,853	p=0,086	p=0,171

Независимо от пола нивата на L-FMC и FMD в острата фаза корелират негативно с тежестта на миокардната некроза - повишението на СРК и СРК-МВ. Персистиращо високите нива на L-FMC и FMD са свързани с по-високи фракции на изтласкване при проследяване на трети месец след острия коронарен синдром в цялата група (табл. 62).

Таблица 62. Корелация на L-FMC и FMD със SYNTAX сбора, плазмените нива на hsCRP и показатели за миокардно увреждане в острата фаза и на трети месец след ОКС, независимо от пола

Група	Пациенти с ОКС			
	L-FMC1	FMD1	L-FMC2	FMD2
SYNTAX score	p=0,178	p=0,234	p=0,652	p=0,248
hsCRP2	p=0,109	p=0,328	p=0,514	p=0,516
СРК	r= - 0,294, p=0,053	r= - 0,267, p=0,039	p=0,089	p=0,318
СРК-МВ	r= - 0,308, p=0,044	r= - 0,261, p=0,044	p=0,084	p=0,570
hsTnT	p=0,186	p=0,345	p=0,128	p=0,529
ФИ1	p=0,328	p=0,860	p=0,851	p=0,114
ИКСО1	p=0,648	p=0,201	p=0,561	p=0,612
ФИ2	p=0,113	p=0,648	r=0,547, p=0,035	r=0,586, p=0,022
ИКСО2	p=0,303	p=0,401	p=0,117	p=0,218

При пациентите от мъжки пол и в цялата група в острата фаза и три месеца след острия коронарен синдром се установяват значими корелации между L-FMC и FMD (табл. 63).

Таблица 63. L-FMC и FMD при остър коронарен синдром - прогностично значение

Корелационна зависимост	L-FMC1/ FMD1	L-FMC2/FMD2
Мъже с ОКС	r=0,528, p=0,014	r=0,933, p<0,0001
Жени с ОКС	p=0,732	p=0,708
Пациенти с ОКС	r=0,284, p=0,051	r=0,543, p=0,009

Повишението на L-FMC във фазата на миокардна некроза се асоциира специфично при мъжкия пол с честотата на всички исхемични усложнения (рехоспитализации, реваскуларизации, повторен остър коронарен синдром) при едногодишно проследяване (p=0,012) (табл. 64).

Таблица 64. L-FMC и FMD при остър коронарен синдром - прогностично значение

Показатели	Исхемични усложнения		
	Мъже с ОКС	Жени с ОКС	Пациенти с ОКС
L-FMC	p=0,012	p=0,460	p=0,193
FMD	p=0,963	p=0,660	p=0,466

9. Прогностично значение на пола при остър коронарен синдром

Факторите за сигнификантно по-висока едногодишна честота на реваскуларизация и усложнение, независимо от вида след остър коронарен синдром при пациентите от двата пола и релативния риск, свързан с всеки от тях при еднофакторен анализ са преставени на табл. 65-68. При провеждане на многофакторен регресионен анализ, повишението на hsCRP в острата фаза в групата на жените е единственият значим прогностичен показател (p=0,028). По-високите максимални плазмени концентрации на hsCRP1 повишават шанса повторна коронарна интервенция за едногодишен период 1,043 пъти (95% CI 1,003 – 1,085; Hosmer-Lemeshow test, p=0,056).

Таблица 65. Прогностични показатели за риск от реваскуларизация след ОКС при мъже

Прогностичен показател	Реваскуларизации след ОКС (мъже)	Odds ratio (95%CI)
SYNTAX сбор	p=0,042	1,046 (1,002-1,092)
Обструктивна КБ	p=0,001	1,507 (1,312-1,732)
ЛК систолна дисфункция	p<0,0001	4,37 (1,917-9,974)
Анемия	p=0,006	4,092 (1,511-11,023)
Хронични заболявания	p=0,002	3,653 (1,595-8,368)
ФИ1	p<0,0001	6,581 (2,685-16,134)
ФИ2	p=0,045	5,418 (1,809-16,211)
Нитрати	p=0,001	4,952 (0,842-29,116)

Таблица 66. Показатели, свързани с честотата на реваскуларизации след ОКС при жени

Прогностичен показател	Реваскуларизации след ОКС (жени)	Odds ratio (95% CI)
Обструктивна КБ	p<0,0001	14,96 (1,912-117,03)
hsCRP1	p=0,027	1,043 (1,003-1,085)
АДФ антагонисти	p=0,016	9,333 (1,222-77,618)

Таблица 67. Прогностични маркери за усложнения след ОКС при мъже

Прогностичен показател	Усложнения след ОКС (мъже)	Odds ratio (95% CI)
Атипични симптоми	p=0,006	3,957 (1,486-10,537)
ФИ1	p=0,035	0,964 (0,930 -1,000)
L-FMC	p=0,048	7,5 (0,921-61,047)

Таблица 68. Усложнения след ОКС при жени– маркери за едногодишен риск

Прогностичен показател	Усложнения след ОКС (жени)	Odds ratio (95% CI)
SYNTAX сбор	p=0,008	1,062 (1,016-1,111)
HR1	p=0,023	1,032 (0,921-61,047)
oxLDL2	p=0,021	3,333 (1,174-9,462)
QTc max	p=0,024	1,013 (1,001-1,025)
β - блокери	p=0,025	4,96 (0,965-25,483)

V. Обсъждане

1. Клинична, ангиографска характеристика и лечение на острата коронарна болест - половообусловени различия

Получените резултати показват, свързани с пола различия в честотата на рискови фактори за остър коронарен синдром. Според нашите данни жените с остър коронарен синдром са по-възрастни с около шест години, а тютюнопушенето е статистически по-разпространено при мъжкия пол. Подобни полови различия са докладвани в предходни проучвания (Витлянова, Денчев, Anand, 2008, Frink, Shaw, 2006). Оценката на влиянието на традиционните рискови фактори за атеросклероза за едногодишния риск от неблагоприятни събития, след коронарен инцидент в това проучване показват, че единствено промяната във възрастта има прогностично значение - асоциира се половоспецифично при мъжете с риска за исхемични усложнения, независимо от вида им и реваскуларизации. Това половообусловено влияние на възрастта върху клиничния изход е в противоречие с получените към момента данни (Anand, 2008, Blomkalns, Bugiardini). Нашето изследване показва, че възрастта се асоциира с наличие на голям брой други показатели за исхемични усложнения при мъжете - обструктивна КБ, ХБН, анемия и придружаващи заболявания, което обяснява и прогностичното ѝ значение при мъжкия пол.

Значима група от изследваните жени с ОКС съобщават за предходни гинекологични заболявания и усложнения на бременността, за които има данни, че определят половоспецифично риска за коронарен инцидент в по-късна възраст. По-краткият период на протективен ефект на ендогенните естрогени при ранна менопауза, проатерогенните ефекти на високите андрогенни нива при синдрома на овариална поликистоза, повишият генетичен риск за тромбофилия и концентриране на метаболитни нарушения при жените с плацентарна патология, са само част от предполагаемите механизми, които свързват тези състояния с коронарната атеросклероза (Bellamy, Hartel, Retnakaran). Получените от нас зависимости не потвърждават научните хипотези в тази област. В изследваната група нивата на половите хормони (E2, T и DHEA-S), не се асоциират статистически значимо с честотата на гинекологични заболявания и патология на бременността, нито с по-честа изява на някои от трите вида остър коронарен синдром. Тази закономерност не се променя при отделен анализ на пациентките с анамнеза за гинекологични заболявания. Значима промяна в ендогенните плазмени концентрации на половите хормони в постменопаузалния период биха могли да заличат връзка с честотата на исхемичната болест на сърцето, характерна за по-млади пациенти. Въпреки това, в подгрупата на жените с данни за гинекологична и акушерска патология установяваме по-висок сбор по SYNTAX, което е индиректно доказателство за ролята на нарушенията в секрецията на половите хормони в патогенезата на ранните стадии на коронарна атеросклероза.

При жените с остър коронарен синдром в това проучване е налице по-ниска честота на левокамерна систолна дисфункция, по-висока - на необструктивна коронарна болест и екстракардиални хронични заболявания. Самостоятелно анемията и депресията се срещат значимо по-често в сравнение с групата на мъжете с ОКС. Предходни

проучвания демонстрират подобни различия (Денчев, Стоянов, Anand, 2005, Arbustini, Bairey-Mertz, 2006, Blomkalns, Frink, Gehrie, Lakoski, Shaw, 2008, Woodward).

Резултатите от оценка на половите различия в рисковите фактори и клиничните характеристики в подгрупите с различен вид ОКС показват, че общите тенденции в изследваната група: поява на коронарен инцидент в по-късна възраст при женския пол; сигнификантно по-високата честота на атеросклеротични рискови фактори и придружаващи заболявания при жените, се дължат на значимо по-висока честота в групата на най-възрастните пациенти - тези с остър миокарден инфаркт. В същото време в подгрупата с нестабилна стенокардия, в която са и най-младите мъже (средна възраст 59 ± 13 г.) се установяват значимо по-често данни за предходен миокарден инфаркт в сравнение с NSTEMI и STEMI. В допълнение при мъжете със STEMI честотата на предходна реваскуларизация (ПКИ/АКБ) е също по-висока в сравнение с подгрупата на жените. Следователно половоспецифичното разпределение в клиничните характеристики на пациентите с ОКС показва по-ранната изява на остър миокарден инфаркт при мъжете и по-изразеното таргетно органно увреждане (по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза и влошена миокардна контрактилна функция) при мъжкия пол, независимо от по-ниската честота на съпътстващи хронични заболявания.

Обструктивна коронарна болест и тежестта ѝ са клиничните показатели с изразено влияние върху прогнозата едновременно при двата пола. Прави впечатление по-голямото им значение в групата на жените - 14,96 пъти по-висок риск за повторни коронарни интервенции в случаите на обструктивна КБ при индексната хоспитализация. За сравнение рискът, свързан с тежестта на коронарната атеросклероза при мъжкия пол е слабо повишен ($p=0,001$; OR 1,435, 95% CI 0,660-0,840 за обструктивна КБ; $p=0,042$; OR 1,507, 95% CI 1,312-1,732 за SYNTAX сбор). Въз основа на този резултат и по-ниската честота на усложнения в групата на жените, може да се направи извод за по-слабо предразположение на женският пол към исхемични събития след преживян коронарен синдром. Тази тенденция може да се обясни също с ендегенни протективни механизми, ограничаващи прогресията на коронарната атеросклероза.

Проучванията CRUSADE, CURE, FRISC II, RITA 3, SWEDEHEART показват наличие на взаимодействие между пола, вида на острия коронарен синдром, типа на лечебната стратегия и други рискови характеристики (повишен TIMI сбор и тропонин), което повлиява краткосрочната и отдалечена прогноза. Обобщено те демонстрират по-висок риск от усложнения при женския пол (смърт, реинфаркт, сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт и хеморагични усложнения) при ранно инвазивно лечение на NSTEMI (Alfredsson, Anand, 2005, Blomkalns, Swahn, Wiviott). Реваскуларизациите са единственото усложнение с разпределение, различаващо се статистически значимо в зависимост от пола и с по-голямо разпространение в групата на мъжете в проведеното от нас проучване. Тежестта на коронарната болест при изследваните пациенти от мъжки пол обяснява за този резултат. Другите клинични характеристики - левокамерната систолна дисфункция, наличието на анемия или друго придружаващо хронично заболяване, атипичната стенокардна симптоматика имат значение за риска от исхемични усложнения, също единствено при пациентите от мъжки пол. Еднофакторният статистически анализ показва, че от тях най-силно е прогностичното влияние на

левокамерната систолна дисфункция (OR 4,37; 95% CI 1,914-9,977). Реваскуларизацията при доказана обратима миокардна исхемия и левокамерна систолна дисфункция се предприема в опит за подобряване на миокардния контрактилитет, въпреки непотвърден изцяло в проучвания ефект (Cleland, Khoury). Половите различия в прогнозата след остър коронарен синдром, в проведеното от нас изследване до голяма степен да се определят с по-високата честота на обструктивна КБ и левокамерна систолна дисфункция в групата на мъжете. Данните, които получихме от изследването на половите различия в липидния профил показват специфичен за жените протективен ефект на по-високите нива на HDL, който корелира с установяване на по-нискостепенна коронарна атеросклероза. В същото време тютюнопушенето е единственият рисков фактор с по-висока честота в групата на мъжете и при трите вида ОКС, поради което вероятно има изразено половоспецифично значение за по-бързата прогресия и установяване на обструктивна коронарна атеросклероза.

Повишеният риск от исхемични усложнения при наличие на атипични стенокардни симптоми показва друга, свързана с пола тенденция при българските пациенти с коронарна болест, че неразпознаване и подценяване на стенокардната симптоматика може да повлияе прогнозата при мъжкия пол чрез неоптимално провеждане на поддържаща медикаментозна терапия. Получените резултати в известен смисъл противоречат на установеното в редица проучвания в други държави, а именно че по-високата честота на атипична стенокардна симптоматика при жените с , неоптималното приложение на инвазивната диагностика и лечение при остър коронарен синдром определят и съответно половите различия в краткосрочната и отдалечена прогноза (CURE, CRUSADE, OASIS-WSS) (Anand, 2008, Blomkalns, Bugiardini, Glaser, Lagerquist, Swahn).

Ние установяваме ниска честота и несигнификантни полови различия в доболничната употреба на основните класове антиисхемични медикаменти при хоспитализираните. Този резултат може да се обясни с характеристиките на изследваната група - големият брой мъже в млада възраст, при които острият коронарен синдром е първата изява на коронарна болест и неоптимално диагностициране на исхемичната болест при жените. Сравнението на провежданата антиисхемична терапия на шестия месец след индексното събитие също показва липса на значими различия между половете. Независимо от тези данни наблюдаваме половоспецифичен прогностичен ефект на антиисхемичната терапия. Връзката между използването на бета-блокери и по-ниската честота на усложнения и специално на рехоспитализации в групата на жените, може да се обясни с характерното за женския пол неблагоприятно прогностично влияние на по-високите сърдечни честоти в покой. Протективният ефект на АДФ-рецепторните антагонисти по отношение на ревакуларизациите, установен в същата група отразява по-високата тромбоцитна активност и по-слабата ефективност на аспирин самостоятелно за вторична профилактика на коронарната болест при женския пол (Berger, 2009, Kojuri). Редукцията в броя на рехоспитализациите от терпийата със статини и ревакуларизациите от лечението с нитрати, специфични за пациентите от мъжки пол в това проучване, са най-вероятно свързани с по-разпространената обструктивна коронарна атеросклероза.

Жените с остър коронарен синдром в това изследване съставляват високорискова група (в по-напреднала възраст, по-често с хронични заболявания в сравнение с мъжете). При тях се установява по-висока честота, макар и несигнификантна на усложнения при инвазивно лечение (кръвоизливи, коронарна дисекция, перипроцедурен миокарден инфаркт и смърт). Ритъмни и проводни нарушения по време на реваскуларизацията се откриват малко по-често при пациентите от мъжки пол. Сравнително малкият брой изследвани болни и регистрирани събития е свързан с получените статистически незначими резултати.

В други проучвания рискът за неуспех на инвазивното лечение се обяснява с няколко фактора: пол, възраст, хроничната бъбречна недостатъчност, по-малка телесна повърхност (показател за размера на коронарните артерии), честота на захарен диабет и периферна съдова болест (Чернева, Ahmed, Berthillot, Blomkalns, Eikelboom, Ellis, Pia, Lanski, 2005, Mehilli, 2003, Rocha, Spindler, Swahn, Warkentin). Поради забавянето на реваскуларизацията жените по-често реализират перипроцедурен миокарден инфаркт, независимо от високата честота на спонтанна реперфузия и по-добри реперфузионни показатели при инвазивно лечение (Димитров, Lanski). Отделни автори оспорват независимата роля на женския пол, като маркер за успешна реваскуларизация и свързват риска за усложнения от инвазивното лечение, изцяло с наличието на по-разпространена обструктивна коронарна болест (Bell, 1993). Друг независим показател, свързан с риска от перипроцедурни усложнения в проучвания е по-високата активност на възпалението в острата фаза (Berthillot). Проведеното от нас изследване показва, че напредналата възраст, бъбречната недостатъчност, нивата на креатининовия клирънс и тежестта на коронарната болест повишават риска за неуспешно интервенционално лечение в цялата група и половоспецифично при жените. Най-силно влияние има разпространението на обструктивна коронарна болест. Прилагането на многофакторна логистична регресия показва, че всяко увеличаване на SYNTAX сбора с единица води до нарастване на риска за усложнение, свързано с ПКИ с 1,071 пъти.

Освен клиничните характеристики, по-високата активност на острата възпалителна реакция (по-високи нива на hsCRP) и интензивността на оксидативния стрес (повишени нива на oxLDL) на шести месец след коронарния инцидент, имат половоспецифична роля за риска съотв. от реваскуларизации и исхемични усложнения, независимо от вида им. При множествен регресионен анализ единствено пиковите нива на hsCRP в острата фаза се асоциират значимо с по-висока честота на повторни перкутанни коронарни интервенции специфично в групата на жените. Проучванията към момента не демонстрират значение на острата възпалителна реакция след коронарен синдром при женския пол (Patel, Ridker, 2000). Възможна интерпретация на този резултат е, че той не отразява причинно-следствена връзка, а повишената коронарна възпалителна инфилтрация при по-разпространена необструктивна атеросклероза при женския пол, и съответната значима честота на исхемични усложнения.

2. Полови хормони - E2, T, DHEA-S

2.1. E2, T, DHEA-S - връзка с тежестта на коронарната болест

Установяваме тенденция за позитивна зависимост между горнограничните нива на 17 β -естрадиол при мъжете и в цялата група и степента на развитие на коронарна атеросклероза. Подобни данни са получени и в отделни други проучвания (Callou de SeEQ). В допълнение, при изследваните мъже е налице тенденция за позитивна корелация между ангиографската степен на коронарната болест и съотношението E2/T ($r=0,218$, $p=0,068$), което е маркер за по-интензивна периферна конверсия на тестостерона в естрадиол (повишена активност на ароматазата). При възрастни с рискови фактори за атеросклероза, по-високи от средните нива на естрадиол се асоциират с персистиращо нискостепенно активране на възпалението (Maggio, 2006, Maggio, 2009, Nakhai Pour). Известно е, че женските полови хормони могат да повлияят прогресията на атеросклерозата, чрез промяна в регулацията на вътреклетъчни сигнални системи в съдовата стена (Meuer). В същото време данните за участие на естрогените в регулацията на възпалителния процес са противоречиви (Bowling, Cossette, Purohit).

Половонеспецифичната зависимост между високите нива на общ тестостерон и ангиографската степен на коронарната болест е трудна за интерпретация. Може да отразява, преобладаващ в цялата група неблагоприятен ефект на тестостерона върху липидния метаболизъм и оксидативния стрес, данни за което откриваме при пациентите от женски пол. Не може да се изключи и случайна зависимост при наличие на значима корелация между нивата на естрадиол и тестостерон в цялата група.

2.2. Полови хормони и възпалителна реакция при ОКС

Настоящото проучване показва, че при болните с остър коронарен синдром, разглеждани независимо от пола плазмените нива на E2, T и DHEA-S се асоциират позитивно с активността на острата възпалителна реакция. Подобна връзка на ендогенните естрогени и андрогени с възпалителни маркери (hsCRP, фибриноген, левкоцитен брой, IL-6) е описана при възрастни индивиди от двата пола, дори в отсъствие на коронарна болест (Folsom, Maggio, 2006, Maggio, 2009, Nakhai Pour, Stork). Една от възможните хипотези е, че тя отразява промяна в ефектите на естрадиола по отношение на активността на възпалителната реакция с възрастта (Bowling).

В острата фаза на коронарен синдром се наблюдава противоположна при двата пола корелация на плазмените концентрации на тестостерон с броя на левкоцитите (негативна - при жените, позитивна - при пациентите от мъжки пол). Тя съответства на данните от експериментални проучвания и демонстрира, зависим от пола дисморфизъм в биологичните ефекти на тестостерона (Janele, Mathur, Molero, Molloy).

2.3. Връзка между нивата на половите хормони и левокамерното увреждане при ОКС

Високите в референтни граници плазмени концентрации на някои от изследваните полови стероиди (общ тестостерон и естрадиол - в цялата група, естрадиол - специфично при мъжете) са свързани с по-разпространена миокардна некроза, остро и персистиращо нарушена левокамерна систолна функция. При пациентите от мъжки пол в това проучване, нивата на общ тестостерон са по-ниски, макар и несигнификантно, а на естрадиол - по-високи в сравнение с контролната група мъже. Доказана е връзка между ниските нива на тестостерон и миокардното ремоделиране след коронарен синдром по няколко механизми: по-разпространено тромбоемболиране, неуспешна

миокардна реперфузия при катетър-базирана реваскуларизация и директно влияние върху синтеза и функцията на протеини в миокарда в хроничната фаза (Ajayi, Dobrzycki, Folsom, Kermova, Kim, Stone, 2011, Strehlow, Pugh, Wehr). C-реактивният протеин има независима роля в процеса на коронарна тромбоза, свързана с тромбоцитната агрегация и инхибирането на фибринолитичната система (Devaraj, Grad, Singh). След изключване на пациентите с необструктивна коронарна болест, тежестта на коронарната атеросклероза не се различава сигнификантно между двата пола, но нивата на hsCRP и степента на некрозата в острата фаза, остават по-високи при мъжете. Тези данни ни позволяват да обсъждаме hsCRP, като половоспецифичен медиатор за миокардно увреждане при остра коронарна болест.

По-сложни за интерпретация са промените в левокамерната систолна функция, в зависимост от нивата на половите хормони, при пациентите от женски пол. Според някои проучвания повишената естрогенна секреция е свързана с преходна левокамерна дисфункция при здрави жени (Ruige). В условията на остър миокарден инфаркт високите нива на естрадиол при този пол се асоциират с риск за “no-reflow” при перкутанни интервенции и персистиращо ниски фракции на изтласкване (Dong, 2014). Данните, получени от проучвания, като цяло са противоречиви (Cavasin, Li, 2003, Milewich). Независимо от позитивната корелация на E2 с активността на острофазовото възпаление, в групата жените липсва връзка между нивата на половите хормони и степента на миокардната некроза и левокамерната систолна дисфункция. Този резултат може да се обсъжда във връзка с функционирането на специфични за пола защитни механизми при исхемия-реперфузия, зависими от естрогените (по-висока активност на антиоксидантни ензими, по-ниска степен на оксидативен стрес, апоптоза, некроза). Тази хипотеза е подкрепена от голям брой научни доказателства (Димитров, Canali, Cavasin, Horiuchi, Piro, Strehlow, Tamoda).

Нивата на DHEA-S и големината на инфарктната зона (повишението на ензимите за миокардна некроза) са свързани с остро влошаване на левокамерната фракция на изтласкване. Научните данни към момента не подкрепят връзката на този хормон с миокардното увреждане при инфаркт (Beer, Bednarek-Tupikowska). DHEA-S е прекурсор за естрогените и част от ефектите му се осъществяват от естрадиола, до който той се трансформира в миокарда. Други изследвания на тези клинични проблеми, биха могли да демонстрират допълнителни механизми на влияние на половите хормони при остър коронарен синдром и да допринесат за по-точно обяснение на получените зависимости.

2.4. Прогностично значение на половите хормони

В проведеното изследване нивата на естрадиола, тестостерона и дехидро-епиандростерон-сулфата не показват връзка с едногодишната прогноза след остър коронарен синдром. Тези резултати се различават от наличните данни (Barrett-Connor, 2013, Benn, Dong, 2013, Fujimoto, Jacobsen, Laughlin, Phillips, 1994, Pierpoint, Saltiki, Scarabin-Carre, Swessenbacher, Year) и отразяват известни недостатъци на проведеното проучване. Нивата на половите хормони се променят в острата фаза на коронарния синдром в сравнение с хронична исхемична болест (Pugh). Тази промяна не е отчетена в нашето проучване. Друг недостатък на проведеното изследване е, че кръвните проби за хормоните не са получени по едно и също време на деня при всички пациенти, а

ендогенните плазмени концентрации на някои от тях (напр. тестостерон) имат изразена денонощна вариация. Не е оценено влиянието на някои фактори (например затлъстяване), които биха могли значимо да модифицират нивата на стероидните хормони.

Въпреки че нивата на DHEA-S нямат сигнификантно прогностично значение след коронарен синдром, единствено те са значимо понижени в групата на пациентите от женски пол в сравнение с контролната група. DHEA-S е независим показател за смъртността при коронарна болест и при двата пола, но само едно голямо проучване установява непосредствена връзка между нивата му и риска за миокарден инфаркт (Barrett-Connor, 1986, La Croix, Newcomer, Page, Shufelt). Жените с ОКС в настоящето изследване са по-възрастни, с по-висока честота на придружаващи хронични заболявания. Възможно клинично тълкуване на промяната в плазмените концентрации на DHEA-S при тях е, че този андроген не е свързан непосредствено с острата коронарна болест, а играе роля на неспецифичен показател за надбъбречна дисфункция при пациенти, с персистиращо нарушение на хемодинамиката и критични за живота състояния (Davenport, Parker).

2.5. Полови хормони при ревакуларизирани пациенти

При инвазивно лекуваните пациенти се запазват корелациите между нивата на E2 и hsCRP, отслабват до статистически несигнификантни зависимостите с ензимните маркери за миокардна некроза. Не се променят връзките между естрадиола и показателите, характеризиращи левокамерната систолна функция. Във всички подгрупи ревакуларизирани мъже се установява позитивна зависимост между нивата на този естроген и тежестта на коронарната атеросклероза. При мъжете с NSTEMI тя е най-силна. Тази зависимост се наблюдава половоспецифично при липса на изразени различия в ангиографската степен на коронарната болест и нивата на серумен естрадиол между ревакуларизирани мъже и жени. Може да се направи заключението, че високите ендогенни нива на този естроген са специфично свързани при мъжкия пол с по-разпространена сигнификантна коронарна болест.

При инвазивно лекуваните пациенти със STEMI от двата пола високите плазмени концентрации на 17 β -естрадиол се асоциират с острата левокамерна дисфункция, а специфично при мъжкия пол и с миокардното ремоделиране на шестия месец (по-високи индекси на телесистолните обеми). Зависимостите в тази подгрупа мъже доминират при инвазивно лекуваните пациенти със STEMI, независимо от пола. Тези резултати насочват, че при остър миокарден инфаркт, високите в референтни граници ендогенни нива на естрадиол са свързани половоспецифично при мъжете с по-големи исхемични зони и съответно с левокамерното ремоделиране при проследяване, във връзка с тежестта на коронарната атеросклероза.

В контекста на получените данни е сложна интерпретацията на зависимостта на 17 β -естрадиола с възпалителните маркери. Този анализ показва, че сигнификантни корелации между нивата на този естроген и проинфламаторни маркери при мъжете са налице само в подгрупата с NSTEMI, а при жените - в подгрупата със STEMI. За ревакуларизирани жени с остър миокарден инфаркт е налице тенденция за по-голямо повишение на hsCRP (14,24 mg/l vs 26,91 mg/l, p=0,057), а при инвазивно лекуваните

мъже - статистически сигнификантно по-високостепенна левкоцитоза (9,16 vs 11,33 G/L, $p=0,012$). Тези различия могат да обяснят изявата на корелация между възпалителните маркери и E2 само при реваскуларизирани жени със STEMI. Въз основа на тези резултати, може да се направи единствено извод за наличие на позитивна връзка между нивата на естрадиол и степента на възпалителна активност при реваскуларизирани пациенти от двата пола в острата фаза на коронарен синдром.

В обсъждането трябва да вземе под внимание, че активното възпаление би могло да повиши ендогенните концентрации на естрадиол. Проучванията показват, че цитокините (IL-6 и TNF- α) регулират синтеза на женски полови хормони, като повишават активността на ензимите, участващи в синтеза им (ароматаза, 17 β -хидроксистероид-дехидрогеназа, естрон-сулфатаза). Макрофагите и лимфоцитите, след активиране са източник на повишено количество възпалителни медиатори. При патологични състояния като затлъстяване, неопластични процеси, това е свързано с повишен синтез на естрогени в инфилтрираните с възпалителни клетки мастна или туморна тъкан (Purohit, Ross). Следователно установената позитивна корелация между възпалителните маркери и високите нива на естрадиол в цялата група с остър коронарен синдром и при пациентите от мъжки пол, вероятно не е закономерно влияние на този естроген върху интензивността на възпалителната реакция, а по-скоро отразява повишен синтез на естрогени при активно възпаление. Допълнително доказателство за такава връзка е позитивната корелация между нивата на естрадиола и hsCRP при пациентите в хроничната фаза коронарния синдром. Като маркер за активиране на възпалението, естрадиолът отразява степента и разпространението на коронарната болест при пациентите от мъжки пол, без да има пряка роля в прогресията ѝ.

В подгрупата на мъжете със STEMI, при която активността на възпалението е най-висока, е налице значима негативна корелация между тестостерона и повишението на левкоцитите. Сходна закономерност се установява и при всички изследвани пациенти от мъжки пол. Тя потвърждава, доказан в проучванията противовъзпалителен ефект на тестостерона (Malkin).

3. Дислипидемии и оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност

Установяваме различия в зависимост от пола в нивата на липидните фракции. Плазмените концентрации на LDL и TG са значимо по-високи, а на атеропротективната фракция HDL - по-ниски при пациентите от мъжки пол. В проучванията този благоприятен липиден профил при женския пол се дължи на ефекти на по-високите нива на естрогените в репродуктивна възраст (Mendelsohn, 1999). В същото време изследваната от нас група жени е съставена предимно от пациентки в периода на постменопауза, вероятно поради което при тях не се наблюдава значима корелация между плазмените нива на E2 и липидните фракции. Следователно, при жените атеропротективния ефект на естрогените персистира за даден период след менопаузалния преход и установяването на коронарна болест, или е налице друг липидопонижаващ фактор.

В експериментални модели нормалните и горногранични нива на андрогените повлияват благоприятно липидния метаболизъм при мъжете (Brier, Mendoza). Нашите резултати потвърждават връзката, на физиологичните нива на тестостерон при мъжкия пол с по-ниски нива на TChol и TG. При пациентите, разглеждани независимо от пола по-високите в референтни граници плазмени концентрации на общ естрадиол и тестостерон имат проатерогенен потенциал (негативна корелация със серумния HDL холестерол), което може да се дължи на промяна с възрастта в биологичните ефекти на тези полови хормони. При изследваните жени в това проучване, по-високи от средните андрогенни нива определят наличието на нарушения в липидната обмяна. Сходна закономерност е документирана в предходни проучвания на синдрома на овариална поликистоза (Agledahl, Lichtenstein, Macut, Phillips, 1994, Sewdarsen). При изследваните жени и в цялата група отклоненията в нивата на няколко липидни фракции се асоциират с ангиографски установения SYNTAX сбор. Логично следва, че дислипидемиите, които са свързани с по-високи от средните нива на общ Т при жените и на Е2 и Т в цялата група, са рисков фактор с половоспецифично влияние при женския пол за прогресията на атеросклеротичния процес.

Нашите резултати показват специфична за женския пол, но и установима в цялата група зависимост на дислипидемиите с интензивността на оксидативния стрес и възпалението. Не се наблюдават сигнификантни полови различия в плазмените концентрации на оксидативните маркери в изследваната група, които да обяснат посочената корелация. Данните от други проучвания за връзката между оксидативния стрес и възпалението при коронарна болест са противоречиви. OxLDL се повишават значимо при остър коронарен синдром и нивата им отразяват тежестта на исхемичното увреждане и острата възпалителна реакция (Гудев, Comiancini, Ehara, 202, Holvoet, Johnson, Kume, Lü, Nakbi, Nikholik-Heitzler, Shih, Tsimikas, 2004, Zhang, 2012). Проучвания при хронична ИБС по-скоро показват едновременното активиране на възпалението и оксидативния стрес, както и независимата им роля за последващи съдови инциденти (Olsson, Rasouli, Takarada, Zhao). Ние не наблюдаваме статистически значима зависимост между оксидативните и възпалителни маркери в острата и хронична фази на коронарния синдром. От друга страна наличието на позитивна корелация при жените между нивата на няколко липидни фракции с тези на oxLDL от една страна, и с повишението на изследваните възпалителни маркери от друга, е по-скоро доказателство за закономерно влияние. Най-вероятната връзка между тези три нарушения (на липидната обмяна, оксидативните процеси и възпалението) е тежестта на коронараната болест, която според нашите резултати при жените е специфично зависима от отклоненията в нивата на липидите. Тя определя тежестта на исхемията и миокардната некроза, и съответно на това интензивността на оксидативния стрес и активността на острата възпалителна реакция при коронарен синдром.

Интересен е фактът, че триглицеридите – фракция, която отразява слабо хроничните нарушения в липидния метаболизъм, е свързана статистически сигнификантно с повишението на най-голям брой маркери при остър коронарен синдром (oxLDL, левкоцити, hsCRP). Високите нива на триглицеридите се асоциират в цялата група и половоспецифично, при пациентите от мъжки пол, с риска за усложнения една година след индексното събитие. Тази закономерност може да е характерна изява на

усложнение на коронарната болест или на неспецифично нарушение в биологични процеси, свързани с преживяемостта.

Не установяваме връзка между нивата на oxLDL и тези на изследваните полови стероиди - 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат в групата с остър коронарен синдром. Този резултат е в противоречие с данните от проучвания при здрави индивиди или при пациенти с хронична исхемична болест (Demirbag, Macut, Meden-Vrtovec, Sanchez-Rodriguez, Strehlow, Veradit). Възможно е нарушение на налична зависимост, поради промяна в интензивността на процесите на окислително модифициране или нивата на половите хормони в условията на остър коронарен синдром.

Нашите резултати показват, че независимо от пола интензивността на оксидативния стрес при пациенти с преживян коронарен синдром, корелира позитивно с разпространението на сигнификантните коронарни атеросклеротични промени. Този резултат е потвърден само в отделни проучвания (Ehara, Johnson, La Croix). Налице са значителен брой научни доказателства за ролята на oxLDL в патогенезата на коронарната атеросклероза (Kugiyama, Li, 2003, Nakbi, Shih). Оценката на коронарната болест като едно-, дву- или триклонова е недостатъчно точна, за да се изяви връзка с нивата на oxLDL при статистически анализ (Johnson). Определянето на тежестта на коронарна атеросклероза в настоящето изследване, чрез използване на сбора по SYNTAX, предполага по-сигурен резултат.

Промяна в нивата на oxLDL при перкутанни интервенции, нарушаване на условията за получаване на кръвните проби при изследване на oxLDL или по-бавното развитие на процесите, чрез които oxLDL осъществяват увреждащ ефект върху миокарда (възпаление с активиране на комплемента, имунни реакции) мотивират липсата на връзка с тежестта на миокардната некроза и левокамерната систолна функция в острата фаза.

Установяваме, че персистиращо високите нива на oxLDL на шестия месец след индексната хоспитализация се асоциират с ремоделиране на лявата камера, независимо от пола на пациента. Сходна негативна зависимост между интензивността на оксидативния стрес и левокамерната фракция на изтласкване, съобщават Tsusui и сътр. при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, след преживян коронарен синдром (Tsusui). Повишеното образуване на реактивни кислородни съединения е краен процес, опосредствяващ действието на различни фактори за миокардно ремоделиране (катехоламини, ангиотензин II, цитокини, механично разтягане) (Sun, Tsusui).

В настоящето проучване, по-високите нива на оксидативен стрес на шестия месец са свързани специфично при пациентите от женски пол с повишен риск за исхемично усложнение и общата смъртност. В научната литература преобладават изследванията, които демонстрират половонезависимо значение на oxLDL по отношение на честотата на неблагоприятни събития, миокарден инфаркт, ин-стент рестенози и повторна коронарна реваскуларизация, сърдечно-съдова и несърдечна смърт (Дончева, Gomez, Johnson, Naruko). OxLDL могат да съдействат за настъпване на коронарна атеротромбоза и исхемични инциденти, като модулират няколко различни процеса (Kugiyama, Li, 2003, Nakbi, Naruko, Shih). Негативното прогностично влияние на високите нива на oxLDL при коронарна болест, изявено само при женския пол, подчертава значението на специфични

за този пол протективни механизми (ендогенни антиоксиданти), както отпадат с възрастта и развитието на левокамерна систолна дисфункция. Последната е и независим прогностичен фактор след остър коронарен синдром (Mannaerts, White).

3.1. Оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност при реваскуларизирани пациенти

При анализиране на реваскуларизирани пациенти самостоятелно, не установяваме връзка между високите нива на оксидативен стрес на шестия месец след остър коронарен синдром с тежестта на коронарната атеросклероза и негативното миокардно ремоделиране. Предполагме, че след развитието на сигнификантна коронарна болест оксидативният стрес няма значима самостоятелна роля за прогресията на коронарната атеросклероза и за установяване на левокамерна систолна дисфункция.

4. Екстрацелуларна супероксиддисмутаза

Сигнификантно по-високата активност на есSOD при контролните индивиди в сравнение с пациентите с преживян коронарен синдром в това изследване потвърждава данните от проучвания, проведени към момента (Гойчева, Landmesser). При установена коронарна атеросклероза активността и генната експресията на съдовата SOD е значително редуцирана под действието на няколко фактора. Такъв фактор са повишените плазмени концентрации на определени възпалителни цитокини (Starlin).

Нашите резултати показват по-значимо активиране на есSOD в острата фаза на коронарен синдром при пациентите от мъжки пол и по-високи нива на антиоксидантна активност при жените с хроничната исхемична болест. Тази промяна съответства на наблюдаваните от нас полови различия в нивата на oxLDL. Тя показва, че в хроничната фаза на коронарния синдром оксидативният стрес е по-добре компенсиран при пациентите от женски пол, в резултат на по-висока активност на есSOD. Въпреки това, липсват статистически значими полови различия в активността на този ензим, вероятно поради малкия брой пациенти, при които е оценявана.

Не потвърждаваме връзката между активността на есSOD и плазмените концентрации на половите хормони, разпространението на стенотичните коронарни промени, интензивността на острата възпалителна реакция, както и тежестта на миокардното увреждане, доказана в предходни изследвания (Horiuchi, Pendyala, Zhang, 2012). Допълнителната промяна в синтеза на есSOD в съдовете с възрастта и при коронарна атеросклероза, може да доведе до нарушаване на зависимости, характерни за по-ранните стадии на процеса (Strehlow, Pendyala). Други причини за подобен резултат са: сравнително малката група изследвани пациенти или получаването на материал за определяне на активността на SOD, преди или след установяване на пиковите ѝ нива (до осмия час след реперфузията).

Антиоксидантната активност в острата фаза и шест месеца след коронарния синдром няма прогностично значение при проследяване за едногодишен период. Наблюдаваме тенденция за зависимост между понижението ѝ и честотата на реваскуларизациите след ОКС. Наличните данни не позволяват да се определи, дали функционалният дефицит на есSOD е фактор за развитие на ин-стенст рестенози или

маркер за по-разпространена обструктивна коронарна болест и съответно риск за перкутанни коронарни интервенции (Laukkanen).

4.1. Екстрацелуарна супероксиддисмутаза при реваскуляризиранни пациенти

Повишена активност на есSOD е свързана с влошаването на левокамерните телесистолни обеми в острата фаза на STEMI и с изолирано повишение в нивата на СРК при NSTEMI. Възможно клинично тълкуване е, че активността на супероксиддисмутаза при ОКС нараства значимо от излив в плазмата на интрацелуарните ензими форми, без пряко участие на ензима в миокардното увреждане. Използването на неспецифичен тест за екстрацелуарната и интрацелуарните изоформи на супероксиддисмутаза в това проучване, подкрепя подобно предположение.

5. Генетичен вариант есSOD-R213G

Нашите резултати показват, че вариантният алел есSOD-R213G е често срещан при пациенти с остър коронарен синдром, без значими полови различия. Не се установява връзка между честотата на есSOD-R213G и нивата на половите хормони, интензивността на оксидативния стрес (нива на oxLDL и активност на есSOD) в острата фаза на коронарния синдром, тежестта на коронарната атеросклероза, фамилната анамнеза за ранна съдова болест, както и риска от неблагоприятни събития при едногодишно проследяване. Необходимо е изследване на по-голяма група и проследяване за по-продължителен период за статистически по-точна оценка на тези зависимости.

6. Възпалителни маркери – левкоцитен брой и С-реактивен протеин

6.1. Нива на възпалителни маркери - полови различия

В това проучване пиковите плазмени концентрации на hsCRP при индексната хоспитализация и в края на шестия месец са значимо по-високи при пациентите от мъжки пол. Такава закономерност е наблюдавана при индивиди в общата популация и при пациенти със стабилна стенокардия (Garcia-Moll, Khera, Ray, 2005, Wiviott). Подобен полов дисморфизъм, зависим предимно от нивата на естрадиола е описан в проучвания и по отношение на левкоцитния брой (Ahmadi-Abdahi, Bain, Garcia-Moll, Khera, Nilson) Степента на левкоцитозата при остър коронарен синдром не се различава значимо между двата пола, но данни за повишението на левкоцитите в проведеното проучване са налични за малък брой пациенти.

6.2. Възпаление и левокамерно увреждане - полови различия

При пациентите, независимо от пола в острата фаза отчитаме значима позитивна корелация между интензивността на възпалителната реакция (повишение на hsCRP и левкоцитите) и тежестта на миокардната некроза. Подобна е установена в предходни проучвания (Brunetti, Engler, Nozari, Orn, Smit).

Настоящото изследване предоставя за пръв път доказателства за различна, свързана с пола роля на възпалението за персистиращо нарушение на левокамерната функция след остър коронарен синдром. В острата фаза тежестта на миокардното

увреждане (ниски ФИ и високи ИКСО) е свързана с интензивността на възпалителната реакция при двата пола. В същото време връзка между острата възпалителна реакция и необратимата отдалечена левокамерна дисфункция се наблюдава, само при пациентите от мъжки пол. Механизмите на миокардното увреждане с участието на hsCRP и левкоцити се различават, но обобщено са резултат от активиране на комплемента, разпространено тромбообразуване, малкосъдова обструкция. В научната литература към момента липсват данни за половоспецифично значение на възпалителните медиатори за установяване на левокамерна систолна дисфункция след остър коронарен синдром (Barrett, Devaraj, Engler, Grad, Maugieri, Orn, Singh).

6.3. Прогностично значение на възпалението при ОКС - половообусловени различия

Проведеното от нас изследване демонстрира висока честота на реваскуларизации при едногодишно проследяване при жените с по-високи максимални нива на hsCRP в острата фаза. Тези данни потвърждават ролята на острия възпалителен отговор за клиничния изход при коронарен инцидент и за пръв път демонстрират, че той има половоспецифична роля на прогностичен маркер. Подобно значение за персистиращо по-високата хронична възпалителна активност след миокарден инфаркт е доказано в предходни изследвания (Agarwal, Burnetti, Kruk, Liu, 2003, Pendyala, Rідкер, 2000, Riwanto, Shih, Zhang, 2011). По-разпространената коронарна атеросклероза при жените е свързана с активността на възпалението в острата фаза на коронарен синдром и определя честотата на исхемични усложнения, налагащи повторни перкутанни интервенции (Frink, Patel).

6.4. Възпалителни маркери при реваскуларизиранни пациенти

При реваскуларизираните жени с NSTEMI степента на острата възпалителна реакция се асоциира с ограничена миокардна некроза (повишение на СРК-МВ и hsTnT), а при мъжете е свързана с по-голяма инфарктна зона и с развитието на остра левокамерна дисфункция. При реваскуларизираните пациенти с NSTEMI се установява, характерна за пола връзка на определени възпалителни медиатори с миокардното увреждане. Тази връзка не може да е израз на специфично влияние на половите хормони върху активността на възпалителната реакция. При наличие на позитивни корелации на левкоцитозата при жените и повишението на hsCRP при мъжете с показателите за миокардна некроза и ЛК дисфункция, липсва половообусловена зависимост на съответния възпалителен маркер с нивата на половите хормони. Връзката на hsCRP с по-големи зони на инфаркт и нарушен миокарден контрактилитет в групата на реваскуларизираните мъже с NSTEMI, при сходно за двата пола повишение, е индиректно доказателство за ролята на hsCRP, като половоспецифичен фактор за миокардно увреждане.

Резултатите от проведеното проучване сочат различия, зависими от пола във връзка с ролята на острофазовата възпалителна реакция при коронарен синдром. Те са най-добре изразени в подгрупата на реваскуларизираните пациенти с остър миокарден инфаркт. При инвазивно лекуваните мъже със STEMI степента на левкоцитозата и повишението в нивата на hsCRP корелират позитивно с персистиращо по-ниски фракции на изтласкване на шестия месец, независимо от тежестта на миокардната увреда в

острата фаза и провеждането на спешна реваскуларизация. В същото време в подгрупата на пациентите от женски пол, възпалението не е свързано с остра или необратима отдалечена левокамерна систолна дисфункция след коронарен инцидент.

Необходимо е да се подчертае, че в нито една от изследваните подгрупи пациенти, повишението на левкоцитите не се асоциира с влошаване на показателите, характеризиращи острата левокамерна функция (изключение е изолирана негативна корелация с ФИ в групата на жените, независимо от стратегията на лечение). Това доказва липса на пряко влияние на левкоцитите за остро влошаване на миокардния контрактилитет. От друга страна степента на левкоцитозата в острата фаза е половообусловен маркер за необратимата отдалечена систолна дисфункция при пациентите от мъжки пол.

Сравнителният анализ на половите различия в миокардното увреждане (степената на некрозата и промяната в фракцията на изтласкване и индексите на КСО - ΔФИ и ΔИКСО), показва сходно при двата пола подобрение в левокамерния контрактилитет в групите на NSTEMI и STEMI с реваскуларизация, въпреки по-високостепенното миокардно увреждане в острата фаза при мъжете. Подобна закономерност е налице независимо от типа на терапевтичната стратегия. Женският пол се асоциира със значително по-добри показатели за левокамерна систолна функция шест месеца след коронарния инцидент, но при по-добри изходни стойности и сигнификантно по-слабо активиране на възпалението.

7. Сърдечната честота и показатели на реполяризацията

Проведеното проучване е първото с подобен дизайн, демонстриращо наличие на полови различия в стойностите на електрокардиографски показатели при остра терапевтично неовладяна исхемия, връзката им с нивата на полови хормони (17β-естрадиол и тестостерон) и половоспецифичното им прогностично значение.

Получените от нас данни показват различия между двата пола в сърдечната честота и продължителността на реполяризацията при хоспитализацията, преди терапия. Сърдечната честота е по-висока и се наблюдава тенденция за по-голяма продължителност на максималните QTc интервали в групата на пациентите от женски пол, както и сигнификантно по-ниски стойности на средните QTc интервали при мъжете. Наличието на по-висока сърдечна честота в покой при жените е добре документирано в общата популация (Bazett). Отпадането на доминантността на парасимпатиковата автономна регулация във връзка с ниските нива на естрадиол в постменопаузния период, високата честота на автономна невропатия и дисрегулация (при по-чести захарен диабет и депресия) при жените с коронарна болест, предразполагат към задълбочаване на половите различия (Ewing, Hsia, Kannel). По данни от проучвания различията в продължителността на QTc интервала между двата пола са резултат от характерна за мъжете по-кратка продължителност на реполяризацията (Charbit, Meden-Vtrovec, Nakagawa, Rantaharju, Stramba-Badiale, 1997, Zhang). Нашите данни показват сходна честота при изследваните мъже и жени в доболничната употреба на медикаменти, които могат да окажат влияние върху сърдечната честота и рефрактерните периоди в миокарда (бета-блокери). В полза на половообусловена промяна в електрическата активност на сърцето при остра исхемия получваме, след разделяне на изследваните лица в подгрупи

по полов признак и сравнение на електрокардиографските показатели, преди и след провеждане на лечение, както и с тези на контролни лица. Оказва се, че антиишемичната медикаментозна терапия и ревакуларизацията понижават предимно сърдечната честота в групата на жените и специфично средната продължителност на реполяризацията (QTc) при мъжете. След проведена терапия липсват половите различия в електрокардиографските маркери, характерни за състоянието на остра исхемия и некроза. Не открихме данни от проучвания при хора за подобен ефект към момента.

Нашите резултати показват връзка между нивата на някои от изследваните полови стероиди с електрокардиографските маркери при остър коронарен синдром. Негативната зависимост между нивата на тестостерона и стойностите на сърдечната честота, преди реперфузия в групата на мъжете вероятно не е пряка, а отразява влиянието му върху тежестта на коронарната болест (Dobrzuski, Hu, Persky). Позитивна корелация между QTc-та и нивата на естрадиол при жените и половонеспецифичната негативна зависимост между средните QTc интервали и ендогенните нива на тестостерон се изясняват след реперфузия. Те наподобяват тенденции в контролната група. В обсервационни изследвания са описани сходни закономерности в общата популация (Charbit, Larsen, Merri, Meden-Vtrovec, Rantaharju, Sezer, Stramba-Badiale, 1995, Stramba-Badiale, 1997, Zhang). Нашите данни потвърждават хипотезата, че андрогените и естрогените повлияват нормално функциониращи електрофизиологични механизми на реполяризация, които са съхранени при пациенти с хронична исхемична болест. Ефектите на половите хормони (E2 и T) се нарушават в условията на остра миокардна исхемия.

С проведеното проучване не успяваме да докажем статистически значима връзка между плазмените концентрации на DHEA-S и електрокардиографските показатели в острата фаза на коронарен синдром. Половонеспецифична умерено силна позитивна корелация между този слаб андроген и продължителността на максималните QTc е налице в контролната група. От експериментални модели е известно, че на клетъчно ниво високите концентрации на DHEA-S модулират междуклетъчния калциев метаболизъм, като предизвикват вазорелаксация на препарати от артериални съдове (Barbagallo). Малкото налични данни показват, че нивата му не повлияват камерната реполяризация (Sezser). Точна клинична интерпретация на връзката на DHEA-S с камерната реполяризация при лица без коронарна болест изисква допълнителни изследвания в по-големи групи.

Според нашите резултати, при проследяване след остър коронарен синдром сърдечната честота и продължителността на реполяризацията при хоспитализацията имат специфично за женския пол прогностично значение. Сърдечни честоти в покой по-високи от 75/мин., преди медикаментозна терапия и/или инвазивно лечение при изследваните жени се асоциират с повишен едногодишен риск за неблагоприятни събития (исхемично-обусловени рехоспитализации, ревакуларизации, повторен остър коронарен синдром, продължителна камерна тахикардия, исхемичен инсулт, смърт - OR 1,032; 95 % CI 0,921-61,047). В големи проучвания честоти, извън границите на 50-70 /мин. са фактор, който определя половонеспецифично риска за исхемични усложнения след остър коронарен синдром (Bangalore, Benetos, Copie, Diaz, Ewing, Hathaway, Hsia, Kannel). Неблагоприятният клиничен изход, свързан с промяната в този показател, може

да се обясни с няколко механизма – повишаване на кислородната консумация, нарастване на тангенциално действащите сили на артериалния кръвоток (shear stress), с предразположение на “уязвими” атеросклеротични плаки към руптура (Heidland, Reynolds).

Според най-нови данни минималната и максимална продължителност QTc се асоциират, характерно за пола на пациента с аритмогенния риск и смъртността. Само в част от проучванията този риск се модифицира значимо от анамнезата за преживян остър коронарен инцидент (Nielsen, Whang, 2009, Whang, 2012, Williams, Zhang). Механизмите, чрез които в експериментални модели удължаването на QT интервала при исхемия индуцира камерни аритмии са: поява на ранни следдеполяризации и нарастване на дисперсията на реполяризацията с формиране на функционален риентри кръг (Davey). В научната литературна рискът за аритмии, свързани с редуциран “реполяризационен резерв” при остър коронарен синдром, е по-висок при пациентите от женски пол (Rohden, Whang, 2012). Установеното от нас половоспецифично прогностично значение на QTc max при жените, е индиректно потвърждение на тези данни.

Недостатъци на проучването са: сравнително малкият брой изследвани пациенти; липсата на информация за серумните нива на Ca²⁺, които имат отношение към камерната реполяризация; не е анализирана самостоятелно връзката между патологичните отклонения в нивата на половите хормони и електрокардиографските показатели.

8. Индуцирана от понижен кръвоток вазоконстрикция и кръвоток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия

Нашите резултати демонстрират, че склонността към артериална вазоконстрикция, оценена в периферна артерия при остра коронарна болест, може да се използва като диагностичен показател за степента на необратимо миокардно увреждане. Стойностите на L-FMC и FMD корелират значимо негативно, половоспецифично в групата на мъжете с тежестта на настъпила миокардна некроза (СРК, СРК- МВ). В същото време наблюдаваме зависимост между по-високите нива на FMD и L-FMC на третия месец, след индексната хоспитализация и левокамерната систолна функция (повисоки фракции на изтласкване) в цялата група. Между нивата на възпалителния маркер hsCRP и склонността към артериална вазоконстрикция (промяната на L-FMC) е налице половообусловена корелация в острата фаза на коронарен синдром. Получените от нас резултати предоставят доказателство за половоспецифично прогностично значение на L-FMC при ОКС.

Зависимостта между интензивността на възпалителната реакция и съдовата функция, оценена с FMD и L-FMC при остра исхемична болест е оценявана в няколко други проучвания, но към момента, остава непотвърдена (Careri, Spiro). Получената от нас несигнификантна зависимост за FMD може да се обясни с недостатъци на проучването.

Получените от нас резултати показват, че промяната на FMD при коронарен синдром не се асоциира с едногодишната честота на усложнения. Данни за диагностична и прогностична стойност на този показател, независимо от пола се откриват в редица други изследвания (Bissinger, Careri, Gulazzi, Hu, Karatzis, Wu). При валидиране на

метода, кръвоток-медираната вазодилация на брахиалната артерия има диагностично и прогностично значение при коронарна болест (Симова, Станева, Guazzi). Получените данни насочват към различна диагностична стойност или сензитивност на двата теста, определени в острата фаза на коронарен синдром.

Демонстрираме запазена корелация между L-FMC и FMD в острата фаза и три месеца след коронарния синдром в цялата група и при пациентите от мъжки пол. В предходни проучвания зависимост между двата показателя е налице само при здрави лица (Spigo). Това предполага, че в изследваната от нас група като цяло липсва висока честота на пациенти със значимо генерализирано атеросклеротично съдово засягане.

VI. ИЗВОДИ

1. При остър коронарен синдром женският пол се асоциира с коронарна болест с по-малка тежест, при по-малък брой рискови фактори и по-голяма честота на придружаващи хронични заболявания. Активността на възпалителната реакция в групата на жените е единствения независим прогностичен фактор след коронарен инцидент.
2. Анамнезата за гинекологични заболявания и усложнения на бременността, се асоциира с по-разпространена обструктивна коронарна атеросклероза.
3. Високите ендогенни нива на 17β -естрадиол са свързани, специфично за мъжете с по-голяма тежест на коронарната болест, с по-висока активност на острата възпалителна реакция, както и с миокардното ремоделиране на шестия месец след коронарен инцидент. В групата на пациентите от мъжки пол, активността на възпалението в острата фаза е вероятната патогенетична връзка между естрадиола и миокардното увреждане, както и независим показател за отдалечената левокамерна систолна дисфункция.
4. При остра коронарна болест нива на общ тестостерон в най-високия квантил определят само в групата на жените проатерогенен липиден профил и висок оксидативен стрес.
5. Персистиращо високата интензивност на оксидативния стрес шест месеца след коронарен синдром има специфично прогностично значение при женския пол.
6. Генният вариант *rsSOD-R213G* се среща с висока честота при остра коронарна болест, има сходно разпределение в зависимост от пола, което не е свързано с нивата на половите хормони. Хомозиготният за вариантния алел и хетерозиготният генотип не се асоциират с фамилната анамнеза за ранна атеросклероза, не повлияват интензивността на оксидативния стрес в острата фаза и едногодишната прогноза при тези болни.
7. Налице са полови различия по отношение на електрокардиографски промени при хоспитализацията за остър коронарен синдром, свързани с ендогенните нива на естрадиол и тестостерон.
8. При пациентите от женски пол високата сърдечна честота в покой и максималната продължителност на QTc имат половообусловено неблагоприятно прогностично значение след коронарен инцидент.

9. Във фазата на остра миокардна некроза се установява връзка между тежестта на миокардното увреждане и функционалните показатели за съдова функция. Индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия корелира с активността на острофазовата възпалителна реакция и е половообусловен прогностичен маркер в групата на пациентите от мъжки пол за повишен риск от усложнения една година след коронарен синдром.

VII. Основни приноси според автора

С оригинален характер

1. За пръв път в България е проведено системно многопланово проучване на различията, обусловени от пола при остър коронарен синдром.
2. Установена е характерна връзка, модифицирана от биологичния пол между стероидните хормони 17 β -естрадиол, тестостерон и дехидроепиандростерон-сулфат и възпалението, оксидативния стрес и миокардното увреждане при остър коронарен синдром.
3. За пръв път, включително в България е проведен анализ на честотата и половото разпределение на генния вариант есSOD-R213G в група, съставена от пациенти само с остра коронарна болест, като е определена зависимостта между разпространението на вариантният алел и нивата на половите хормони и специфични оксидативни маркери (oxLDL и есSOD).
4. Кръвоток-медираната вазоконстрикция на брахиалната артерия е въведена като методика за неинвазивна оценка на съдовата функция.
5. При остър коронарен синдром са установени характерна за мъжкия пол връзка на кръвоток-медираната вазоконстрикция на брахиалната артерия с високосензитивния C-реактивен протеин и половоспецифично прогностично значение на този показател при едногодишно проследяване.

С потвърдителен характер

1. Потвърдена е протективната роля на женския пол по отношение на тежестта на коронарна атеросклероза и клиничния изход след коронарен инцидент, независимо от по-тежкото клинично представяне.
2. Установена е връзката на oxLDL със степента и разпространението на коронарната атеросклероза, левокамерното ремоделиране и половоспецифичното им прогностично значение след остър коронарен синдром.
3. Възпалението корелира с тежестта на миокардната некроза и левокамерната систолна дисфункция в острата фаза на коронарния синдром.
4. Налице са данни за полови различия в нивата и прогностичната роля на антиоксидантната активност на есSOD при остра коронарна болест.
5. Потвърждава се връзката на пола и половите хормони със сърдечната честота и показатели на реполяризация.
6. Сърдечната честота и максималните стойности на QTc интервала имат половоспецифично прогностично значение при коронарна болест.

Авторски проекти

1. „Оценка на влиянието на дехидроепиандростерона при остри коронарни синдроми – половообусловени различия.“ Договор № 6 Д/2012 г., „Млад изследовател“, МУ София, 2012.
2. „Роля на антиоксидантния ензим екстрацелуарна супероксиддисмутаза и генетичния полиморфизъм R213G за свързани с пола различия при остър коронарен синдром.“ Договор № 5-Д/2013 г., „Млад изследовател“, МУ София, 2013.

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1. С. Денчев, Н. Семерджиева. Половообусловени различия в протичането и лечението на острите коронарни синдроми. МедикАрт. 2012; 1: 35-42.
2. Н. Семерджиева, С. Денчев, А. Цакова, М. Стойчева. Стероидни хормони при остър коронарен синдром. Медицински преглед. 2015; LI (2): 26-33.
3. Н. Семерджиева, С. Денчев, М. Господинова, Ж. Христова и Т. Кундурджиев. Прогностично значение на индуцираната от понижен кръвоток вазоконстрикция на брахиалната артерия при остър коронарен синдром – полови различия. MEDICAL MAGAZINE. 2015; 16: 30-34.

Публикации в издания с импакт фактор

N. Emilova, S. Denchev, R. Abrashev, A. Cakova, M. Stoycheva, E. Krumova. Prognostic Significance of Extracellular Superoxide Dismutase in Acute Coronary Syndrome – Gender-specific Aspects. Proceeding of Bulgarian Academy of Sciences. 2015; 68 (4): 529-537

Научни съобщения на конгреси и симпозиуми

Н.Семерджиева, С. Денчев, А. Цакова, Ж. Христова, В. Лозанов, Р.Абрашев, М. Стойчева. Стероидни хормони и свързани с пола характеристики на острите коронарни синдроми. XIV Национален конгрес по кардиология. Варна, к.к. Златни пясъци. Българска кардиология. Приложение 1. 2014; П 2-5: 18.

На първо място дължа благодарност на проф. д-р Стефан Денчев, за предоставената възможност да разработя темата. Без дългогодишния му опит като преподавател и ръководител в изследователски проекти нямаше да мога да завърша проучването и успешно да го опиша в дисертационен труд.

Изказвам благодарност на д-р Аделина Цакова и д-р Жулиета Христова-асистенти в Катедра по клинична лаборатория на МУ-София, за изследването нивата на половите хормони и hsCRP, на д-р Радослав Абрашев и неговия екип от Института по микробиология на БАН за определяне активността на екстрацелуарната супероксиддисмутаза при пациентите в проведеното проучване. Особена благодарност дължа на доц. Алексей Савов и екипа му от блестящи български генетици, с помощта на които беше осъществено генотипизирането на групата с остър коронарен синдром по отношение на генния полиморфизъм есSOD-R213G. Благодаря на д-р Мариана Господинова – кардиолог, дългогодишен асистент в МУ-София и специалист по ехокардиография за разясняване и практическо обучение в неизвазивния метод за оценка на ендотелната функция – кръворткомедирана вазодилатация на брахиалната артерия. Искам да отдам заслужено признание на д-р Станислав Цолов и кардиолозите, работещи и в доболничната помощ, благодарение на които успях да проследя оценяваните ретроспективно пациенти в проучването след период от седем години.