

**Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“
Катедра по вътрешни болести
Медицински Факултет, Медицински Университет – София**

**КЛИНИЧНА ОЦЕНКА НА НАРУШЕНИЯТА НА
ГЛИКЕМИЯТА И ВЪЗПАЛЕНИЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ**

Д-р Жейна Влаева Чернева

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител: Проф. д-р С. Денчев, дм

СОФИЯ, 2013 ГОД.

Дисертационният труд съдържа 131 страници, от които 11 стр. приложения, онагледен с 49 таблици и 40 фигури.

Библиографията съдържа 210 литературни източници, от които 11 на кирилица и 199 на латиница.

Изследванията, свързани с дисертационния труд са извършени в УМБАЛ „Александровска”, Клиника по кардиология, Централна клинична лаборатория и Институт по имунология, БАН.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен Катедрен съвет при Катедрата по вътрешни болести, УМБАЛ “Александровска“ съгласно чл.76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София. Материалите по дисертационния труд са на разположение при секретаря на Катедрата.

Изследването е финансирано по проекти:

1. „Оценка на нарушенията на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми”, Договор 1-Д, “Млад Изследовател” , МУ СОФИЯ, 2010.
2. „Прогностична роля на някои маркери на възпалението при пациенти с остри коронарни синдроми със и без нарушения на гликемията”, Договор 5-Д, “Млад Изследовател “, МУ СОФИЯ, 2011.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 15.03.2013 г. от часа в аудитория “проф. д-р Янко Добрев”, Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“, ул. “Г. Софийски 1”

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

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“
Катедра по вътрешни болести
Медицински Факултет, Медицински Университет – София

**КЛИНИЧНА ОЦЕНКА НА НАРУШЕНИЯТА НА
ГЛИКЕМИЯТА И ВЪЗПАЛЕНИЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ**

Д-р Жейна Влаева Чернева

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител: Проф. д-р С. Денчев, дм

Научно жури:

Председател:

1.Проф. д-р С. Денчев, дм

Членове:

2.Проф. д-р Р. Търновска, дм

3.Проф. д-р Б. Лозанов, дмн

4.Доц. д-р П. Гацов, дм

5.Доц. д-р М. Петкова, дм

СОФИЯ, 2013 ГОД

Съдържание

1. Въведение	5
2. Цел и задачи	6
3. Материал и методи	8
3.1. Материал	8
3.1.1. Клиничен материал	8
3.1.2. Биологичен материал	12
3.2. Методи	13
3.2.1. Клинични методи	13
3.2.2. Биохимични методи	14
3.2.3. Имунологични методи	15
3.2.4. Статистически методи	18
4. Резултати	19
4.1. Честотата и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС	19
4.2. Показатели за хипергликемия	23
4.3. Възпалителни цитокини	28
4.4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС	36
4.5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванандесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)	37
5. Обсъждане	39
5.1. Честота и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС	39
5.2. Показатели за хипергликемия	41
5.3. Възпалителни цитокини	45
5.4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС	49
5.5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)	50
6. Изводи	52
7. Приноси	53

Използвани съкращения

ГМ - глюкозен метаболизъм
ЗД - захарен диабет
ИБС - исхемична болест на сърцето
МС - метаболитен синдром
НАП - нестабилна ангина пекторис
НГ - нарушения на гликемията
НГГ - нарушена гликемия на гладно
НГТ - нарушен глюкозен толеранс
ОГТТ - орален глюкозо-толерантен тест
ОКС - остър коронарен синдром
ОМИ - остър миокарден инфаркт
ПКИ - перкутанна коронарна интервенция
САП - стабилна ангина пекторис
ССЗ - сърдечно-съдови заболявания
ФИ - фракция на изтласкване
aGRC - абсолютна стойност на глюкозна вариация
AVG - средна дневна глюкоза
BMI - боди мас индекс
CV - коефициент на вариация
eAG - изчислена средна глюкоза
GLI - индекс на глюкозна променливост
HbA_{1c} - гликиран хемоглобин
HGI - хипергликемичен индекс
HIT - общ хипергликемичен индекс
hsCRP - високо чувствителен С-реактивен протеин
IL - интерлевкин
IRI - имунно-реактивен инсулин
MAGE - средна амплитуда на глюкозното отклонение
MAX - най-високата гликемична стойност
MG - средна глюкоза
Min - най-ниската глюкозна концентрация
MMP - матриксна металопротеиназа
NSTEMI - остър миокарден инфаркт без ST-елевация
RANGE - разликата между най-високата и най-ниската стойност на гликемия
SD - стандартно отклонение
STEMI - остър миокарден инфаркт със ST-елевация
TAG - времево-усреднена глюкоза
TNF- α - тумор некрозис фактор – алфа

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Острите коронарни синдроми продължават да бъдат водеща причина за смъртност в развитите страни. Определянето на рисковите фактори, свързани с лоша прогноза, е от значение за правилното поведение при тези пациенти.

Според последни проучвания острите коронарни синдроми често провокират изявата на недиагностицирано до момента, латентно протичащо нарушение на глюкозния метаболизъм, дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема. Налице са данни, че хипергликемията при хоспитализация и по време на болничния престой е по-силен независим прогностичен фактор за намалена преживяемост в сравнение с вече известен диабет. Въпреки че за това има данни от много проучвания, нейното значение като предиктор за неблагоприятен клиничен изход е все още неясно. Една от причините за това е, че не е известно кои са най-точните показатели за оценка на повишените кръвно-захарни нива по време на болничния престой.

От друга страна, атеросклерозата и диабетът имат общи патогенетични пътища и атеросклерозата при болни със захарен диабет не е само усложнение на диабета. Взаимодействието на нарушенията на гликемията с ИБС се осъществява от наличието на персистиращото възпаление. В него участват голям брой субстанции, известни като цитокини – интерлевкини, матриксини, острофазови белтъци, адхезионни молекули, хемокини - моноцитният хемоатрактантен белтък и неговите изоформи, тумор некротичният фактор, интерфероните и др. Те играят съществена роля във всеки етап от атеросклерозата - от първоначалното привличане на циркулиращи клетки към ендотела до отслабване на фиброзната шапка и руптура на плаката (така например, при пациенти със затлъстяване и дисгликемия е налице повишен интерлевкин-8, което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки, с последваща верига от явления).

Настоящата работа има за цел да изясни ролята на хипергликемията в протичането на ОКС. Изследвано е значението на нарушенията на глюкозния метаболизъм и индексите за хипергликемия като прогностични и диагностични маркери; връзката им с възпалението и неговото значение като показател за преживяемост.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Цел на проучването е да се определи значението на нарушенията на глюкозния метаболизъм и индексите за хипергликемия при пациенти с ОКС като прогностични и диагностични маркери; да се изясни връзката им с възпалението и неговото значение като показател за преживяемост.

Задачи

1. Да се определи честотата на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията, на шестия и дванадесетия месец в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
2. Да се установи прогностичната стойност на острата, персистиращата и хроничната хипергликемия за вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
3. Да се оцени диагностичното значение на острата (гликемия при приема, гликемия на гладно), персистиращата (средна, времево-усреднена глюкоза и хипергликемичен индекс) и хроничната хипергликемия (гликиран хемоглобин и изчислена средна глюкоза) за развитието на трайни нарушения на гликемията (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет) в общата група пациенти с ОКС.
4. Да се изследва връзката на възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за хипергликемия и нарушенията на гликемията при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
5. Да се определи възпалението като допълнителен или независим прогностичен маркер за вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.
6. Да се сравни прогностичната сила на възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС.

7. Да се изследва връзката между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрене, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата и отделните подгрупи пациенти с ОКС.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

3.1.1. Клиничен материал

А: Общата група пациенти с ОКС

Изследвани са общо 255 пациенти с диагноза ОКС, приети и лекувани в Клиника по кардиология УМБАЛ “Александровска”, София за периода 02.2009-12.2010 г. Сто и петдесет (58,8%) са с остър миокарден инфаркт (ОМИ) със ST-елевация (STEMI), 23 (9,0%) - с ОМИ без ST елевация (NSTEMI), 82 (32,2%) - с нестабилна ангина (НАП). Таблица.1. представя техните клинично-демографски характеристики.

Таблица.1. Клинично-демографски характеристики при хоспитализацията на общата група пациенти с ОКС

Пол	жени 90 (35,3%) мъже 165 (64,7%)
Възраст	за цялата група 63,78 (\pm 12.0) г. жени 68,3 (\pm 12,6) г. мъже 61,3 (\pm 11.0) г.
Диагноза при приемането	STEMI 150 (58,8%) NSTEMI 23 (9,0%) НАП 82 (32,2%)
Известен захарен диабет тип 2	68 (27%)
Преживян МИ	39 (15,3%)
Придружаващо съдово заболяване	75 (29,4%)
Пушачи	107 (41,2%)
Дислипидемия	164 (64,3%)
Артериална хипертония	232 (91%)

При всички пациенти е определена гликемията при постъпването. При 185 (72,5%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуеърна програма са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 182 (71,4%) недиабетици при дехоспитализацията, 68 (26,7%) - на шестия месец и 91 (35,7%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин; гликиран хемоглобин). При 65 (25,5%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 32 (12,5%) - на шестия месец и 55 (21,6%) - на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – СРК, МВ, тропонин са изследвани при 253 (99,2%) от пациентите и фракцията на изтласкване

(EF%) - 254 (99,6%). Перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) е проведена при 166 (65%) от общата група пациенти с ОКС.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-117(45,9%)/hsCRP-120 (47,1%)/MMP-9-113(44,3%); на шестия месец: TNF-alpha-80(31,4%)/hsCRP-72(28,2%)/MMP-9-59(23,1%). При 86 от 120 пациенти (71,7%), при които са изследвани възпалителни цитокини, е проведен ОГТТ при изписването; 62/120 (51,7%) – на шестия месец; 51/120 (42,5%) - на първата година. Гликираният хемоглобин е изследван при 120 (100%) от тези пациенти при дехоспитализацията; 91/120 (75,8%) - на шестия месец и 79/120 - (65,8 %) на първата година.

Б: Пациенти с ОМИ със ST елевация

Пациентите със STEMI, хоспитализирани в Клиника по кардиология УМБАЛ “Александровска”, София за периода 02.2009-12.2010 са 150 (58,8%). Таблица.2. представя техните клинично-демографски характеристики.

Таблица.2. Клинично-демографски характеристики на пациентите с остър миокарден инфаркт със ST елевация

Пол	жени 47 (31,3%) мъже 103 (68,7%)
Възраст	за цялата група 62,8 (±12,7) г. жени 66,7 (± 14,5) г. мъже 61,05 (±11,4) г.
Преживян МИ	10 (6,7%)
Придружаващо съдово заболяване	26 (17,3%)
Известен захарен диабет тип 2	30 (20,7%)
Дислипидемия	105 (70%)
Артериална хипертония	131 (87,3%)
Пушачи	70 (46,7%)

При всички пациенти е определена гликемията при постъпването. При 109 (72,7%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуеърна програма са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 115 (76,7%) недиабетици при дехоспитализацията, 46 (30,7%) - на шестия месец и 55 (36,7%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин и гликиран хемоглобин). При 27 (18,0%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 15 (10,0%) - на шестия месец и 28 (18,7%) - на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – СРК,МВ, тропонин и

фракцията на изтласкване (EF%) са изследвани при всички пациенти - 150 (100%). ПКИ е проведена при 113 (75%) от пациентите със STEMI.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-79(52,7%)/hsCRP-79(52,7%)/MMP9-73(48,7%); на шестия месец: TNF-alpha-50(33,3%)/hsCRP-48(32%)/MMP9-39(26%).

В: Пациенти с ОМИ без ST елевация

Пациентите с NSTEMI, хоспитализирани в Клиника по кардиология УМБАЛ “Александровска”, София за периода 02.2009-12.2010 са 23 (9,0%). Таблица.3. представя техните клинично-демографски характеристики.

Таблица.3. Клинично-демографски характеристики на пациентите с остър миокарден инфаркт без ST елевация

Пол	жени 12 (52,2%) мъже 11 (47,8%)
Възраст	за цялата група 67,13 (\pm 11,8) г. жени 69,5 (\pm 13,4) г. мъже 68,2 (\pm 11,5) г.
Преживян МИ	5 (21,7%)
Придружаващо съдово заболяване	15 (65,2%)
Известен захарен диабет тип 2	9 (39,2%)
Дислипидемия	14 (60,9%)
Артериална хипертония	21 (91,3%)
Пушачи	5 (21,7%)

При 17 (73,9%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуерна програма са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 14 (60,9%) недиабетици при дехоспитализацията, 5 (21,7%) - на шестия месец и 6 (26,1%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин и гликиран хемоглобин). При 9 (39,1%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 4 (17,4%) - на шестия месец и 5 (21,7%) – на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – СРК, МВ, тропонин и фракцията на изтласкване (EF%) са изследвани при всички пациенти - 23 (100%). ПКИ е проведена при 10 (43%) от пациентите със NSTEMI.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-

alpha-8(34,8%)/hsCRP-10(43,5%)/ MMP-9-10(43,5%); на шестия месец: TNF-alpha-9(39,1%)/hsCRP-7(30,4%)/MMP-9-6(26,1%).

Г: Пациенти с нестабилна ангина пекторис

Пациентите с НАП, хоспитализирани в Клиника по кардиология УМБАЛ „Александровска”, София за периода 02.2009-12.2010 са 82 (32,2%). Таблица.4. представя техните клиничко-демографски характеристики.

Таблица.4. Клиничко-демографски характеристики на пациентите с нестабилна ангина пекторис

Пол	жени 31 (37,8%) мъже 51 (62,2%)
Възраст	за цялата група 64,3 (\pm 10,7) г. жени 70,2 (\pm 8,8) г. мъже 60,7 (\pm 10,1) г.
Преживян МИ	24 (29,3%)
Придружаващо съдово заболяване	34 (41,5%)
Известен захарен диабет тип 2	29 (35,4%)
Дислипидемия	45 (54,9%)
Артериална хипертония	80 (97,6)
Пушачи	32 (39%)

При 59 (72%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията. Чрез софтуерна програма са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 53 (64,6%) недиабетици при дехоспитализацията, 17 (20,7%) - на шестия месец и 30 (36,6%) - на първата година е проведен ОГТТ (0 мин.; 120 мин. и гликиран хемоглобин). При 29 (35,4%) пациенти с известен захарен диабет при изписването, 13 (57,9%) - на шестия месец и 22 (26,8%) - на първата година е определен гликираният хемоглобин. Маркерите за миокардна некроза – СРК, МВ, тропонин са изследвани при 80 (97,6%) и фракцията на изтласкване - 81 (98,8%). ПКИ е проведена при 43 (52%) от пациентите с нестабилна ангина.

Плазмената концентрация на TNF-alpha, hsCRP и MMP-9 е определена на 48-ия час от постъпването при част от пациентите, съответно: TNF-alpha-30(36,6%)/hsCRP-31(37,8%)/MMP-9-30(36,6%); на шестия месец: TNF-alpha-21(25,6%)/hsCRP-17(20,7%)/MMP-9-14(17,1%).

3.1.2. Биологичен материал

Кръв

При пациентите с ОКС със и без нарушения на гликемията беше взета по 3 ml периферна кръв в епруветки с антикоагулант К₃ЕДТА. Плазмата беше отделена чрез центрофугиране за 15 min/12000 x g.

Изследването беше одобрено от Етичната Комисия към Медицински Университет, София. Всички пациенти, включени на доброволен принцип в изследването, бяха запознати с целта и задачите на изследването в писмен вид. Изследваните лица бяха уверени, че никой няма да има достъп до личните им данни и резултатите от изследването освен водещият изследовател; че участието им е изцяло доброволно и отказът няма да повлияе върху хода на лечението; че резултатите са само с научно-изследователска цел. Преди взимане на пробите, пациентите подписаха информирано съгласие. Бяха спазени основните принципи на информирано съгласие, залегнали в изискванията на Декларацията от Хелзинки, 1996.

3.2. Методи

3.2.1. Клинични методи

3.2.1.1. Определяне на диагнозата ОМИ със ST-елевация

В изследваната група пациенти диагнозата остър коронарен синдром със ST елевация е поставена според ръководства на Европейското Дружество по Кардиология:

3.2.1.2. Определяне на диагнозата ОМИ без ST-елевация и нестабилна ангина

Диагнозата остър коронарен синдром без ST-елевация включва ОМИ без ST-елевация и нестабилна ангина. Разграничаването между двете диагнози е проведено на биохимично ниво и ЕКГ критерии. Повишението на тропонин-Т над 150% от референтните стойности и динамичните ЕКГ промени – ST-депресия и/или отрицателни Т-вълни са общоприети критерии за ОМИ без ST-елевация.

3.2.1.3. Определяне на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС

Нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС включват известен захарен диабет тип 2 и новооткрити нарушения на гликемията – новооткрит захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно. Определянето на вида нарушение на глюкозния метаболизъм е проведено спрямо критериите на WHO: Нарушена гликемия на гладно: гликемия на гладно $\geq 6,1$ mmol/l и $\leq 6,9$ mmol/l; нарушен глюкозен толеранс: на 2-ия час постпрандиална гликемия $\geq 7,8$ mmol/l и ≤ 11 mmol/l; захарен диабет тип 2: гликемия на гладно $\geq 7,0$ mmol/l или 2-ия час постпрандиална гликемия $\geq 11,1$ mmol/l.

3.2.1.4. Определяне на показателите за хипергликемия

Стойностите на гликемията при приема, гликемията на гладно и максималната глюкоза са определени с единично измерване. Те са моментни показатели и не са информативни за хипергликемията и хипогликемията. Средната гликемия е определена като средната аритметична от всички измервания. Времево-усреднената глюкоза (TAG) спомага да се избегне неравния времеви интервал между отделните измервания. Тя отразява средната гликемия за всяко денонощие от

болничния престой. TAG представя както хипергликемията, така и хипогликемията, като според последни проучвания последната е с по-неблагоприятно прогностично значение. Хипергликемичният индекс (HGI) показва стойности само над 108 mg/dL (6 mmol/L). Той се определя като площта между глюкозната кривата и референтната стойност (108 mg/dL – 6 mmol/L), разделена на продължителността на болничния престой. HGI е най-подходящият индикатор за персистираща хипергликемия, защото не отразява хипогликемичните епизоди. Колкото по-нисък е индексът и колкото по-близко е до нулата, толкова по-краткотрайна е хипергликемията и обратно. За разлика от HGI, TAG включва стойности под 6 mmol/L. Хипогликемичните епизоди допълнително намаляват стойностите на TAG. Това дава фалшиво нормални стойности на гликемията, когато в действителност е налице хипергликемия. Нито един от показателите не е информативен за вариабилността на плазмените глюкозни нива, която може да стане таргет за глюкозен контрол.

3.2.2. Биохимични методи

3.2.2.1. Ензимни методи за определяне на глюкоза

➤ С глюкозооксидаза

Глюкоза + O₂ + H₂O----->

----->глюконова к-на + H₂O₂

H₂O₂ + p-аминоантипирин + фенол -----> хинонмоноиминово багрило + H₂O

ГОД (глюкозооксидаза) е високоспецифична за β D глюкозата. При окислението ѝ под действие на ГОД α глюкозата се превръща в β-D гл. Понякога ГОД съдържа ензима мутаротаза за ускоряване на процеса.

3.2.2.2. Метод за определяне на HbA_{1c} и изчислена средна глюкоза

➤ Определяне на на HbA_{1c}

NucoCard HbA_{1c} е бърз тест за *in vitro* определяне на количеството на гликирания хемоглобин в кръвта.

Принцип на теста

NycoCard HbA_{1c} използва афинитета на боровата киселина спрямо гликирания хемоглобин. Китът съдържа помощни средства с мембранен филтър, тестови туби с реагент, промивен разтвор. В реагента се съдържат вещества, които лизират еритроцитите и специфично преципитират хемоглобина. В него се съдържа и оцветен в синьо конюгат на боровата киселина, който се свързва с цис-диоловите групи на гликирания хемоглобин.

Когато кръвта се добави към реагента, еритроцитите бързо лизират. Хемоглобинът преципитира. Боровата киселина се свързва с цис-диолната конфигурация на гликирания хемоглобин. Част от реагентната смес се прибавя към тубите с мембранен филтър и преципитираният хемоглобин, свързаният и несвързаният конюгат остават на върха на филтъра. Излишъкът от конюгата се отстранява с промивния разтвор. Преципитатът се измерва чрез отчитане на синия (гликиран хемоглобин) и червен (общ хемоглобин) интензитет с NycoCard Reader. Отношението между интензитетите на двата цвята е пропорционално на процентното съдържание на HbA_{1c} в пробата. Точността на теста е добра и е с коефициент на вариация 5%.

➤ Определяне на изчислена средна глюкоза

Изчислената средна глюкоза се определя с помощта на формула, въведена от проучването ADAG - A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values.

$$(28,7 \times \text{HbA}_{1c} - 46,7) / 18 = \text{eAG}$$

3.2.3. Имунологични методи

3.2.3.1. Метод за определяне на TNF- α и MMP-9 - ЕЛАЙЗА

ЕЛАЙЗА спада към т. нар. твърдофазови имунологични методи. Общо за тях е, че в началото антигенът или антитялото се адсорбира върху някаква повърхност. После на всеки етап реагентите, които не са се свързали специфично, могат лесно да се отмият, докато свързаните остават в комплекс върху повърхността.

ЕЛАЙЗА също като титруването се провежда в плаки с многобройни ямки с плоски дъна. Плаките са от пластмаса, върху която белтъците са склонни да се адсорбират. Първо в ямките се налива разтвор на антигена и се оставя за известно време, за да може част от него да се залепи върху дъната и стените на ямките. След това остатъкът от антигена се изсмуква.

Ямките за известно време се запълват с разтвор на някакъв индиферентен белтък, най-често говежди серумен албумин. Неговата роля е да покрие (блокира) пластмасата, за да не може никой от следващите реагенти да се адсорбира върху нея неспецифично.

Ямките отново се изпразват и в тях се нанася разтворът на първото антитяло. Дава му се време да реагира с антигена, след което се изсмуква и ямките се промиват. Слага се второто антитяло, отново се оставя да престои и се промива. Добавя се субстрат за цветна реакция, катализирана от ензима, с който е белязано второто антитяло. За разлика от имуноблота тук не е нужно цветният продукт да бъде неразтворим – ямката със същия успех може да вмести и разтворим продукт.

На различните етапи от реакцията се оставят контроли – ямки без антиген, първо антитяло или/и второ антитяло. След като цветната реакция се развие, ямките-проби се сравняват с контролите. Грубо впечатление от резултата може да се получи и на око, а точното му отчитане става с фотометър. Има специални фотометри за тази цел, наречени "четци на ЕЛАЙЗА", в които вместо традиционната кювета се слага самата плака.

А: Определяне на TNF-alpha

Резюме на основните стъпки на реакцията:

1. Приготвят се всички реагенти, стандарти и разтвори.
2. Към всяко кладенче се добавя 100 µl стандарт или проба. Инкубира се за 2,5 часа на стайна температура или за 24 часа на 4° С.
3. Добавя се 100 µl готово биотинилирано антитяло във всяко кладенче. Инкубира се 1 час на стайна температура.
4. Добавя се 100 µl стрептавидинов разтвор. Инкубира се на стайна температура за 1 час.
5. Добавя се ГМВ субстрат – реагент към всяко кладенче. Инкубира се на стайна температура за 30 минути
6. Добавя се 50 µl стоп разтвор. Реакцията се отчита веднага на 450 nm.

Б: Определяне на MMP-9

Резюме на основните стъпки на реакцията:

1. Приготвят всички реагенти, стандарти и разтвори.
2. Към всяко кладенче се добавя 100 µl стандарт или проба. Инкубира се за 2,5 часа на стайна температура или за 24 часа на 4° С.
3. Добавя се 100 µl готово биотинилирано антитяло във всяко кладенче. Инкубира се 1 час на стайна температура.

4. Добавя се 100 μ l стрептавидинов разтвор. Инкубира се на стайна температура за 45 минути.
5. Добавя се 100 мкл ТМВ субстрат – реагент към всяко кладенче. Инкубира се на стайна температура за 30 минути
6. Добавя се 50 μ l стоп разтвор. Реакцията се отчита веднага на 450 nm.

3.2.3.2. Метод за определяне на hsCRP - усилен с частици имунонефелометрия

За определяне на плазмените концентрации на **hsCRP** е ползван кит CardioPhasehsCRP (Siemens – OQIYG21E0502 - 1172). Пробите са изработени на имунонефелометрична система BN ProSpec (Dade Behring).

Изисквания към пробата за изследване – взимане, транспорт, съхранение

Изследва се пресен серум, хепаринова или ЕДТА – плазма. За предпочитане е серум. Съхранение на пробите се прави до 8 дни при 2-8°C или дълбоко замразени на -20°C (или при още по-ниска температура) до 1 година (ако се замрази до 24 часа от взимането на материала). Да не се размразява и замразява отново. В серумите не трябва да има никакви частици или следи от фибрин. Серумът или плазмата трябва да се отделят от съсирека или формените елементи до 60 мин. от взимането на кръвта. Силно липемичен серум или замразени проби, които след размразяване са мътни трябва да се избистрят чрез центрофугиране за 10 мин. до 1500 x g. Да се избягва топлинно инактивиране на пробата понеже може да доведе до погрешно ниски стойности. Обикновено са необходими около 0,5 мл. серум.

Ние сме работили с плазми, които са съхранявани на -20°C от момента на взимането до самото изследване. Ползвани са 500 мкл за определяне на **hsCRP**

Принцип на метода - усилен с частици имунонефелометрия

Полистиролови частици, наслоени с моноспецифично антитяло срещу **hsCRP** аглутинират при свързване на антитялото 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. Методът е стандартизиран по отношение на референтния препарат за калибрация на 14 белтъка в човешка плазма IFCC/BCR/CAP.

Интерференции

Тестът е специфичен за **hsCRP**. Няма интерференция при отчитането на резултатите при концентрации на билирубина до 0,6 г/л или на хемоглобина до 10 г/л; на триглицеридите при концентрации до 16 г/л. Помътняването на разтвори и наличието на частици обаче могат да повлияят на резултатите. Ето защо проби, съдържащи частци, както и мътни разтвори трябва да се центрофугират предварително. Липемични или мътни проби, които не могат да се избистрят или след центрофугиране за 15 мин. на 15 000 x g не трябва да се употребяват.

Възможно е наличието на хетерофилни антитела да интерферира с резултатите и да доведе до по-ниски или по-високи такива. Въпреки че китът е устроен, така че да се сведе до минимум подобно влияние, то не може напълно да се изключи.

3.2.4. Статистически методи

Статистическият анализ беше направен с помощта на SPSS 13.0. Стойност на $p < 0,05$ е приета за статистически значима. За оценка на връзката между индексите за хипергликемия и възпалителните цитокини с клиничните параметри (левокамерна систолна функция, маркерите за микардна некроза) беше приложен непараметричен метод – тестът на Спирман. Показателите за хипергликемия и възпалителните маркери бяха сравнени между отделните групи пациенти (по отношение на ОКС, глюкозния метаболизъм, преживяемост, честота на рехоспитализация) с непараметричните тестове - Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon и параметричните тестове - T-test и One-way ANOVA. Глюкозо-метаболитният статус на пациентите беше проследен с непараметричния метод на Mc Nemar. Оценката на хипергликемичните индекси като диагностични маркери беше осъществена чрез ROC – анализ (анализ на характеристичните криви). Той се прилага за оценка на диагностичното значение на даден маркер. Чрез него се избира cut-off стойност на изследвания показател (с максимална стойност на чувствителност плюс специфичност), която има най-добро приложение в клиничната практика. По метода на Kaplan-Meier бяха построени кривите на преживяемост.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Честотата и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС

4.1.1. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата група пациенти с ОКС

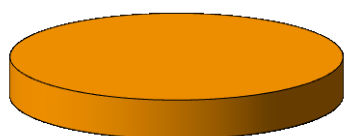
Таблица.5. представя честотата на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата група пациенти с ОКС. Глюкозометаболитният статус е определен при 250 (98%) от тях поради вътреболнична смъртност при 5 (2%) души.

Таблица.5. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм при дехоспитализацията в общата група пациенти с ОКС

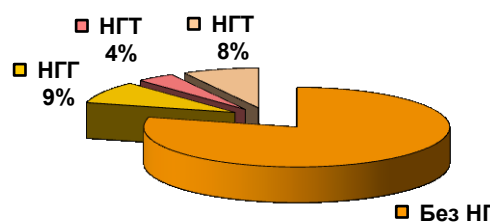
Глюкозометаболитен статус	При дехоспитализацията n-250/255 (98%)
Без нарушения на гликемията	51 (20,4%)
Известен захарен диабет тип 2	68 (27,2%)
Новооткрит захарен диабет тип 2	52 (20,8%)
Нарушен глюкозен толеранс	59 (23,6%)
Нарушена гликемия на гладно	1 (0,4%)
Нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно	19 (7,6%)

4.1.2. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

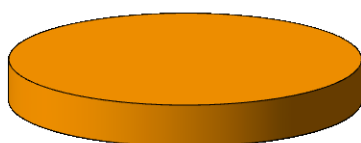
Двадесет и четири от 51 (47%) пациенти без нарушения на гликемията са проследени на шестия месец и двадесет и осем от 51 (55%) – на първата година. Фигура.1. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.2. – на първата година.



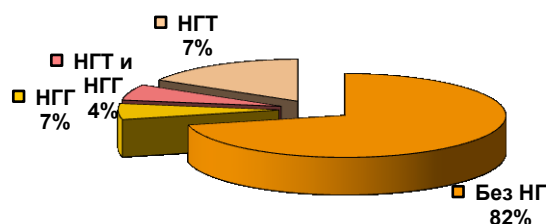
Фиг.1. 51 пациенти без нарушения на гликемията при дехоспитализацията



24 (47%) пациенти без нарушения на гликемията, проследени на 6-ия месец



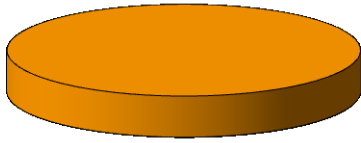
Фиг.2. 51 пациенти без нарушения на гликемията при дехоспитализацията



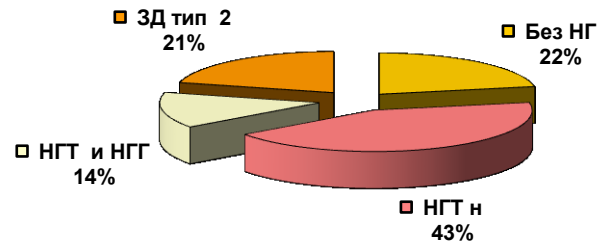
28 (55%) пациенти без нарушения на гликемията, проследени на 1-та година

Шестдесет и осем са пациентите с известен ЗД тип 2 при изписването. От тях 27 (40%) са проследени на шестия месец и 39 (57%) - на първата година.

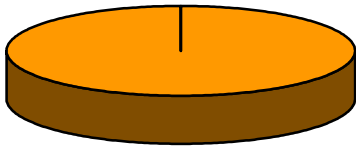
Четиринадесет от 52 (27%) с новооткрит захарен диабет тип 2 са проследени на шестия месец и двадесет и седем от 52 (52%) - на първата година. Фигура.3. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.4. – на първата година.



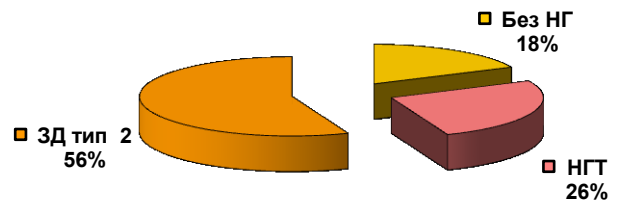
Фиг.3. 52 пациенти с новооткрит ЗД тип 2 при дехоспитализацията



14 (27%) пациенти с новооткрит ЗД тип 2, проследени на 6-ия месец

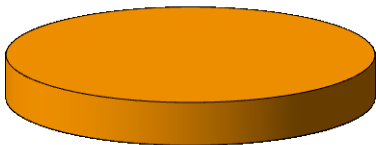


Фиг.4. 52 пациенти с новооткрит ЗД тип 2 при дехоспитализацията

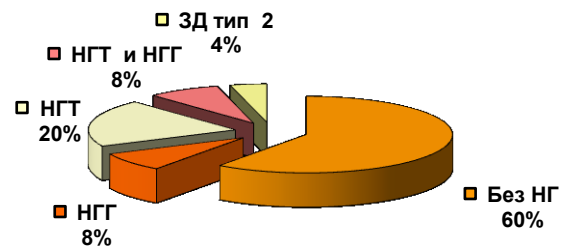


27 (52%) пациенти с новооткрит ЗД тип 2, проследени на 1-та година

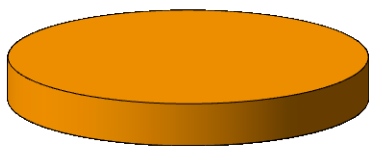
Двадесет и пет пациенти от 59 (42%) с нарушен глюкозен толеранс са проследени на шестия месец и тридесет и девет от 59 (66%) - на първата година. Фигура.5. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.6. – на първата година.



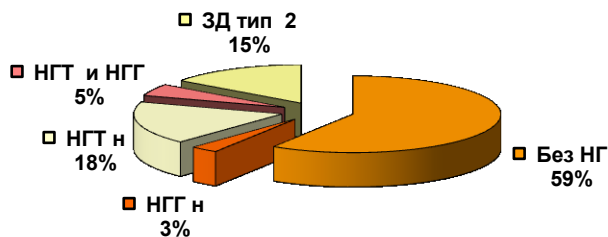
Фиг.5. 59 пациенти с нарушен глюкозен толеранс при дехоспитализацията



25 (42%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс, проследени на 6-ия месец

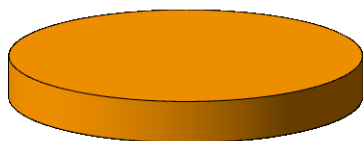


Фиг.6. 59 пациенти с нарушен глюкозен толеранс при дехоспитализацията

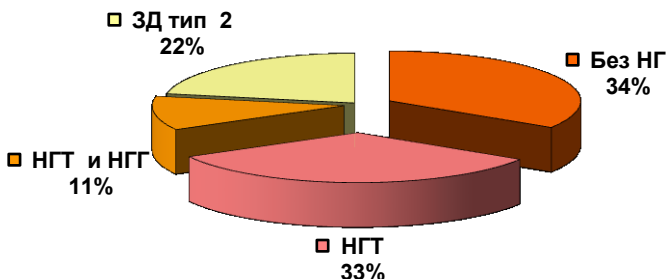


39 (66%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс, проследени на 1-та година

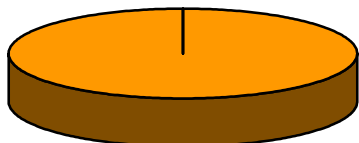
Девет пациенти от 19 (47%) с нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно са проследени на шестия месец и дванадесет от 19 (63%) - на първата година. Фигура.7. представя тяхното развитие на шестия месец и Фигура.8. – на първата година.



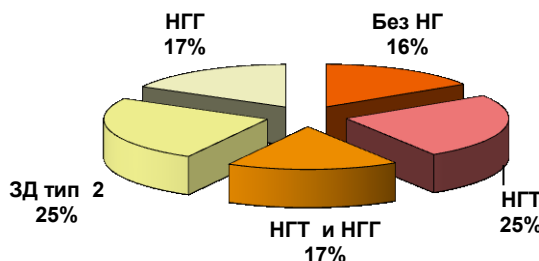
Фиг.7. 19 пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно при дехоспитализацията



9 (47%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно, проследени на шестия месец



Фиг.8. 19 пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно при дехоспитализацията



12 (63%) пациенти с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно, проследени на първата година

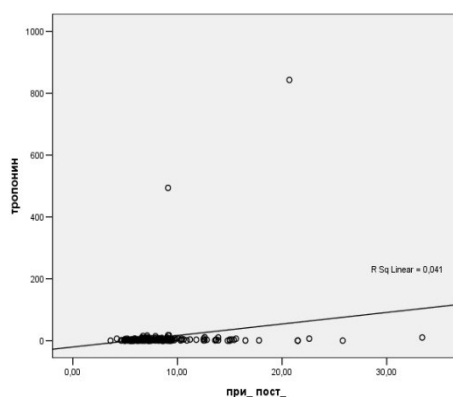
Чрез Chi-Square Tests (непараметричен метод на McNemar) изследвахме диагностичната сила на ОГТТ за откриване на трайните нарушения в глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС. Тя показва дали има статистически значима динамика по отношение на глюкозометаболитния статус (Без НГ/Известен ЗД тип 2/Новооткрит ЗД тип 2/Нарушен глюкозен толеранс/Нарушена гликемия на гладно/Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно) на шестия и дванандесетия месец спрямо този при дехоспитализацията. Такава е открита на шестия месец - единствено в подгрупата със STEMI ($p=0,007$) и на първата година в общата група ($p=0,007$) и във всички подгрупи ОКС (STEMI – $p=0,001$; NSTEMI – $p=0,002$; НАП – $p=0,0001$).

4.2. Показатели за хипергликемия

4.2.1. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри - левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максималните стойности на СРК, СРК-МВ, тропонин Т)

А: При пациенти със STEMI

В подгрупата пациенти със STEMI показателите за хронична (HbA_{1c} и $eAVG$) и персистираща хипергликемия (средна, максимална, HGI, TAG) не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на СРК, МВ, тропонин). За разлика от тях, гликемията на гладно е свързана с ензимите за миокардна некроза (СРК/СРК-МВ – $p=0,004/0,023$). Гликемията при хоспитализацията корелира с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин Т – $p=0,014$) (Фиг.9.).



Фиг.9. Връзка между гликемията при постъпването с максималните стойности на тропонин Т

Б: При пациентите с NSTEMI

При пациенти с NSTEMI показателите за остра (гликемия на гладно и при хоспитализацията) и хронична (HbA_{1c} и eAVG) хипергликемия не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на СРК, МВ, тропонин). За разлика от тях, показателите за персистираща хипергликемия (средна – $p=0,003/0,010$, максимална – $p=0,005/0,012$, HGI – $p=0,0001/0,002$, TAG – $p=0,001/0,003$) са свързани с ензимите за миокардна некроза (СРК/СРК-МВ).

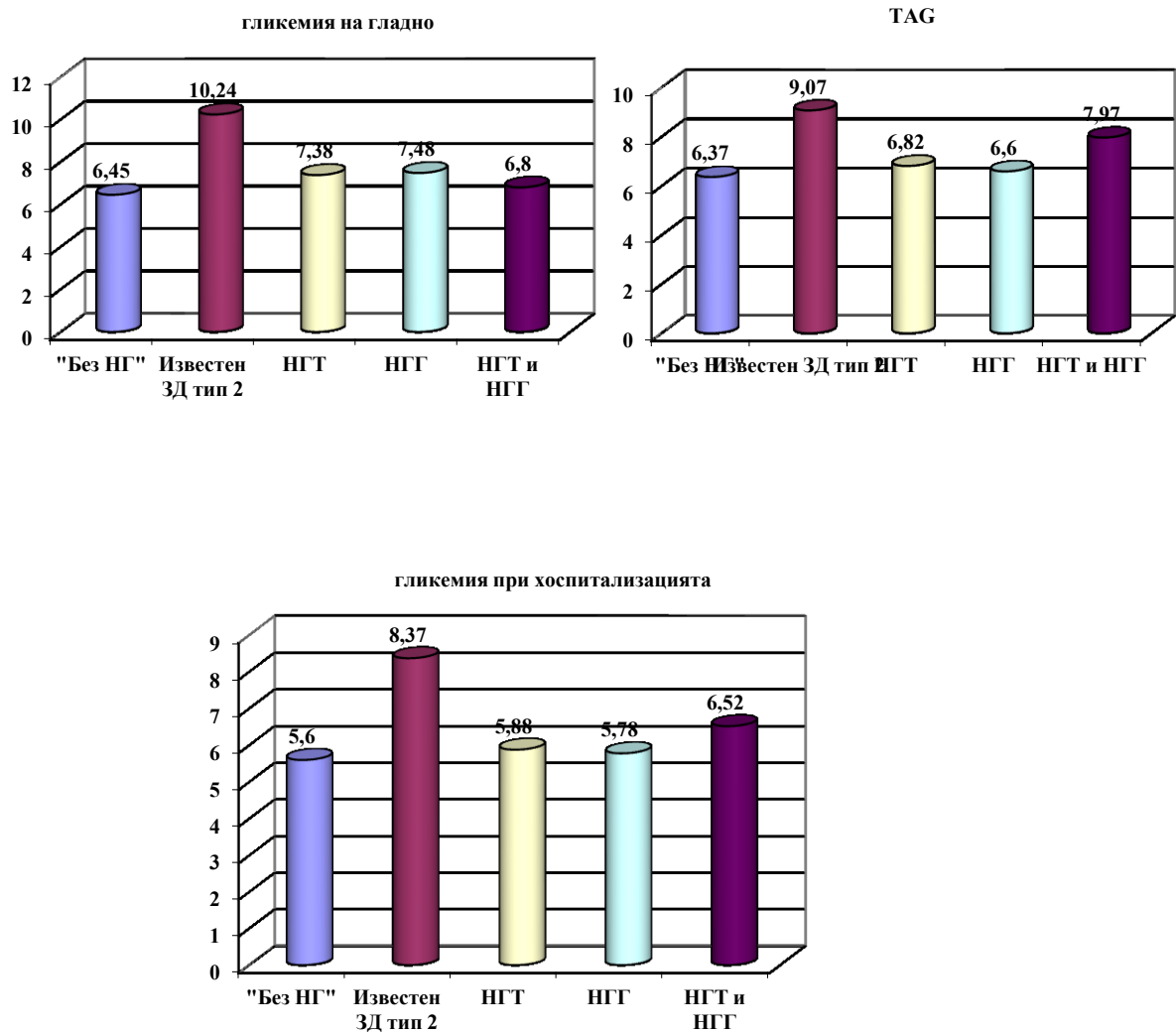
В: При пациентите с нестабилна ангина пекторис

В подгрупата с нестабилна ангина показателите за хронична хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на СРК, МВ, тропонин). За разлика от тях, показателите за персистираща хипергликемия (средна, $p=0,053$; HGI, $p=0,010$; TAG, $p=0,010$) са свързани с левокамерната систолна функция. Острата хипергликемия (гликемията при постъпването) е асоциирана с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин Т, $p=0,011$).

4.2.2. Клинично значение на показателите за хипергликемия като диагностични маркери за трайни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

4.2.2.1. Сравнение на средните стойности на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия между различните подгрупи по отношение на ГМ

Всички хипергликемични индекси показват разлика между групите Без НГ/ Известен ЗД тип 2 на шестия месец и първата година ($p=0,0001$). Групите Без НГ/ Новооткрит ЗД тип 2, Предиабет не се различават по нито един от показателите на шестия месец. На първата година посочените групи показват разлика по отношение на: гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$) (Фиг.10).



Фиг.10. Сравнение на средните стойности на гликемията на гладно, TAG и гликемията при хоспитализацията между различните групи по отношение на ГМ на 1-та година

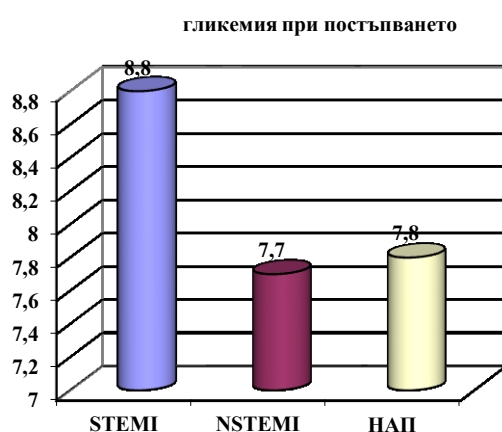
Чрез ROC анализ определихме техните cut-off стойности (с максимална стойност на чувствителност плюс специфичност) (Табл.6.).

Таблица.6. Хипергликемични показатели – диагностични за трайни НГ на 1-та година

Показател	Площ под кривата	p	Горна граница на 95% ДИ	Долна граница на 95% ДИ	Сензитивност	Специфичност
Глюкоза при постъпването	0,658	0,046	0,501	0,816	54% над 7,6 mmol/l	83% над 7,6 mmol/l
Гликемия на гладно		0,035	0,511	0,823	54% над 5,8 mmol/l	85% над 5,8 mmol/l
TAG	0,675	0,027	0,527	0,822	50% над 6,7 mmol/l	77% над 6,7 mmol/l

4.2.2.2. Сравнение на средните стойности на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП)

Установена е статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на гликемията при хоспитализацията между трите подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) (Фиг.11). Тази корелация се запазва между пациентите със STEMI/НАП ($p=0,003$) и липсва между STEMI/NSTEMI ($p=0,085$) и NSTEMI/НАП ($p=0,834$). Средните стойности на останалите хипергликемични показатели (гликемия на гладно, средната, максималната гликемия, TAG, HbA_{1c}, HGI) не се различават между отделните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП).



Фиг.11. Сравнение на средните стойности на гликемията при постъпването между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП)

4.2.2.3. HbA_{1c} - диагностично значение за нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС

Според стойностите на гликирания хемоглобин без нарушения на гликемията ($HbA_{1c} \leq 5,6\%$) са 52 (20%) от изследваните пациенти с ОКС. От тях само 20 (38%) остават такива след провеждане на ОГТТ при дехоспитализацията. При останалите пациенти се установяват следните нарушения: 6 (12%) са с известен ЗД тип 2, 6 (12%) са с новооткрит ЗД тип 2, 18 (35%) са с НГТ и 2 (3%) са с НГТ в съчетание с НГГ. При 92 (37%) пациенти се установява предиабет (стойности на HbA_{1c} 5,7% - 6,4%). От тях само 29 (32%) са с НГТ и 4 (4%) са с НГТ в съчетание с НГГ според ОГТТ, проведен при изписването. Останалите 29 (32%) са без нарушения на гликемията, 14 (15%) - с известен ЗД тип 2, 16 (17%) - с новооткрит ЗД тип 2. Стойности на $HbA_{1c} \geq 6,5$ (приети като показател за диабет) се установяват при 107 (43%) пациенти. От тях само 46 (43%) са с известен ЗД тип 2 и 30 (28%) - с новооткрит ЗД тип 2. След провеждане на ОГТТ се установява предиабет – 13 (12%) с НГТ, 1(1%) с НГГ, 15 (14%) с НГТ в съчетание с НГГ и липса на нарушения на гликемията – 2 (2%).

4.2.3. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент)

А: При пациентите със STEMI

Сто тридесет и осем (92%) пациенти са проследени на шестия месец - 9 от тях (6,5%) са починали и шестдесет (43,5%) са рехоспитализирани. Сто и двадесет (80%) от пациентите са проследени в края на първата година - 3 от тях (2,5%) са починали и 30 (25%) са рехоспитализирани. В подгрупата със STEMI нито един от показателите за хипергликемия не показва статистически значима връзка с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (рехоспитализация или смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент).

Б: При пациентите с NSTEMI

Нито един от пациентите с остър миокарден инфаркт без ST елевация не е починал по време на болничния престой. Двадесет и двама (95,7%) са проследени на 6-ия месец. Четирима (18%) от тях са починали и 13 (59%) са рехоспитализирани. Седемнадесет (73,9%) от пациентите са били проследени в края на първата година. Един (5,9%) от тях е починал и четирима (23,5%) са рехоспитализирани. Нито един от показателите за хипергликемия не показва статистически значима връзка с

вътреболничната, шестмесечната, едногодишната смъртност и едногодишната рехоспитализация. Показателите за персистираща (средна, $p=0,037$; HGI, $p=0,011$; TAG, $p=0,019$) и остра хипергликемия (гликемия на гладно, $p=0,044$) са асоциирани с шестмесечната рехоспитализация.

В: При пациентите с нестабилна ангина

Нито един пациент с нестабилна ангина пекторис не е починал по време на болничния престой. Осемдесет и един (97,6%) са проследени на шестия месец. Трима (3,7%) от тях са починали и 36 (44,4%) са рехоспитализирани. Шестдесет и четири (77,1%) са проследени на 1-та година – 2 (3,1%) от тях са починали и 18 (28,1%) са рехоспитализирани. Всички показатели за хипергликемия показват статистически значима връзка с шестмесечната смъртност. Показателите за остра (гликемия на гладно, $p=0,030$) и персистираща хипергликемия (средна, $p=0,047$; TAG, $p=0,045$) са асоциирани с едногодишната смъртност. Установена е тенденция за такава корелация и за HGI ($p=0,059$). Нито един от хипергликемичните индекси не корелира с шестмесечната и едногодишната честота на рехоспитализация.

4.3. Възпалителни цитокини

4.3.1. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия

А: При пациентите със STEMI

Налице е връзка единствено между hsCRP при хоспитализацията и индексите за остра (гликемия на гладно, $p=0,006$) и хронична хипергликемия ($HbA_{1c}/eAVG$, $p=0,001$). hsCRP на шестия месец е свързан с показателите за персистираща (средна гликемия, $p=0,046$) и хронична хипергликемия ($HbA_{1c}/eAVG$, $p=0,009$). Останалите възпалителни цитокини, определени при хоспитализацията (TNF- α и MMP-9) и на шестия месец (TNF- α , MMP-9), не показват зависимост с нито един от индексите за хипергликемия.

Б: При пациентите с NSTEMI

Установена е връзка единствено между MMP-9 при хоспитализацията ($p=0,020$) и на шестия месец ($p=0,0001$) с гликемията на гладно. Останалите възпалителни цитокини (TNF- α и hsCRP), определени

при хоспитализацията и на шестия месец, не показват зависимост с нито един от показателите за хипергликемия.

В: При пациентите с нестабилна ангина

Възпалителните цитокини (TNF- α , hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец, не показват зависимост с нито един от показателите за хипергликемия.

4.3.2. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на СРК, СРК-МВ, тропонин Т)

А: При пациентите със STEMI

hsCRP при хоспитализацията корелира с тропонин Т ($p=0,011$) и с фракцията на изтласкване (ФИ%) ($p=0,002$). MMP-9 при постъпването корелира единствено с най-специфичния маркер за миокардна некроза – тропонин Т ($p=0,019$). TNF-alpha при хоспитализацията не показва статистически значима зависимост с маркерите за миокардна некроза и левокамерната функция.

Б: При пациентите с NSTEMI

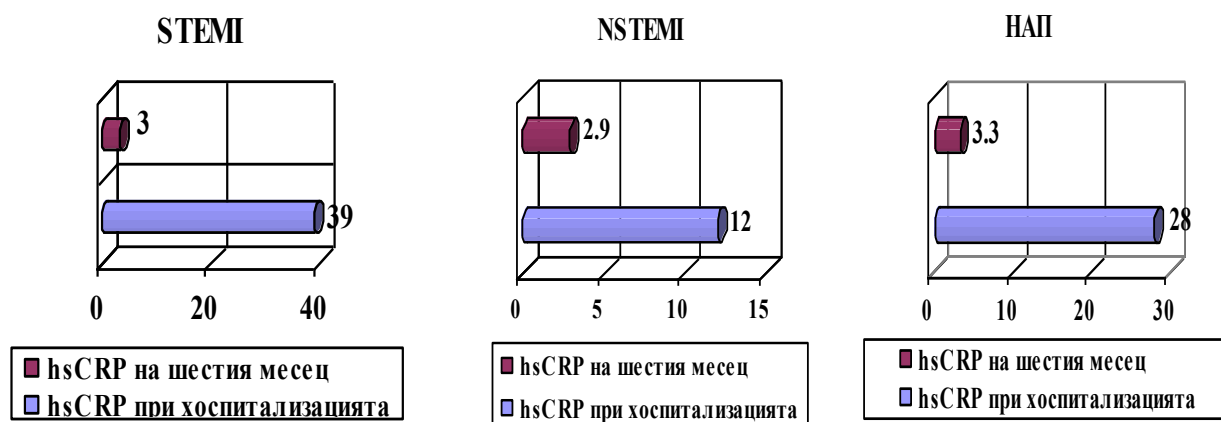
hsCRP при хоспитализацията е свързан с тропонин Т ($p=0,013$), а TNF-alpha с левокамерната систолна функция ($p=0,037$). MMP-9 при постъпването не корелира с нито един от изследваните клинични параметри.

В: При пациентите с нестабилна ангина

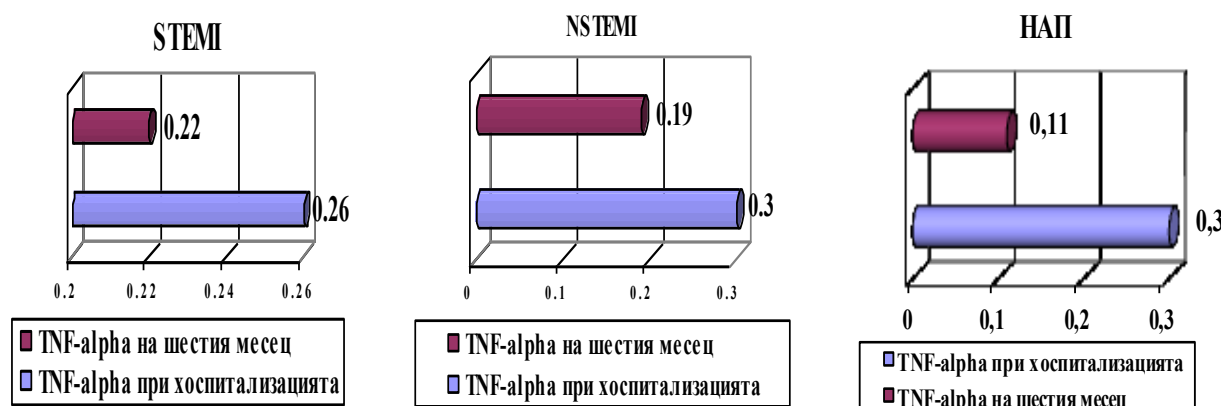
При пациентите с нестабилна ангина hsCRP при хоспитализацията корелира само с максималните стойности на тропонин Т ($p=0,001$) и СРК-МВ ($p=0,015$). MMP-9 и TNF-alpha при постъпването не показват статистически значима връзка с маркерите за миокардна некроза и левокамерната функция.

4.3.3. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС

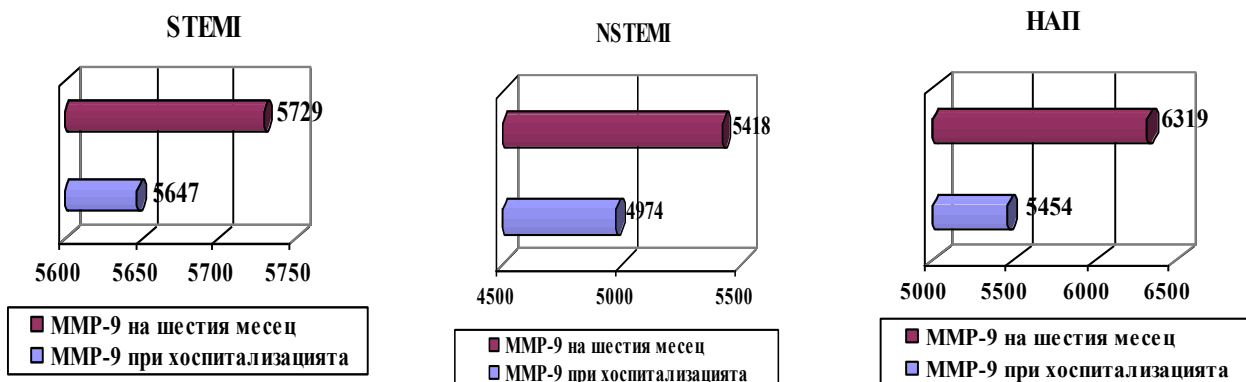
Установена е статистически значима разлика за hsCRP при постъпването и шестия месец в трите подгрупи пациенти с ОКС (STEMI, $p=0,0001$; NSTEMI, $p=0,016$; нестабилна ангина, $p=0,0001$) (Фиг.12). Такава е открита и за TNF-alpha в две подгрупи ОКС – STEMI ($p=0,008$) и нестабилна ангина ($p=0,0001$) (Фиг.13.). Не е открита статистически значима разлика между стойностите на MMP-9, определени при постъпването и на шестия месец в нито една от подгрупите ОКС (Фиг.14.).



Фиг.12. Сравнение между средните стойности на hsCRP, определени при хоспитализацията и на шестия месец в различните подгрупи за ОКС



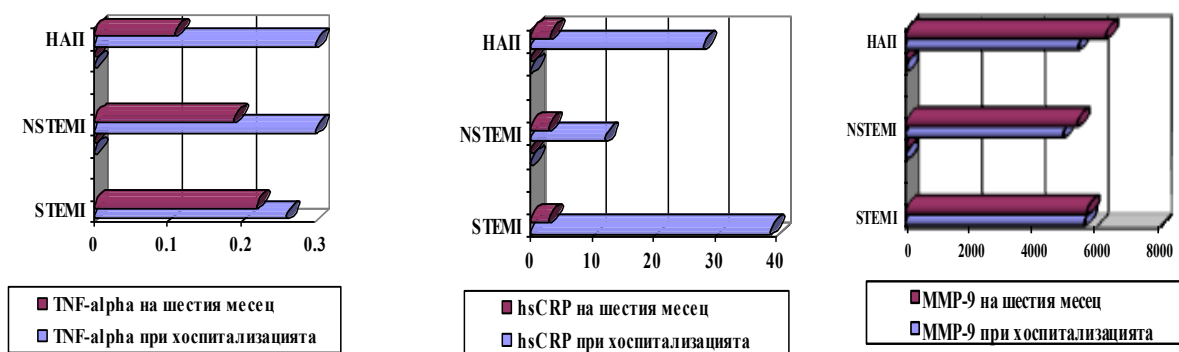
Фиг.13. Сравнение между средните стойности на TNF-alpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец в различните подгрупи за ОКС



Фиг.14. Сравнение между средните стойности на MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец в различните подгрупи за ОКС

4.3.4. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАИ) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец

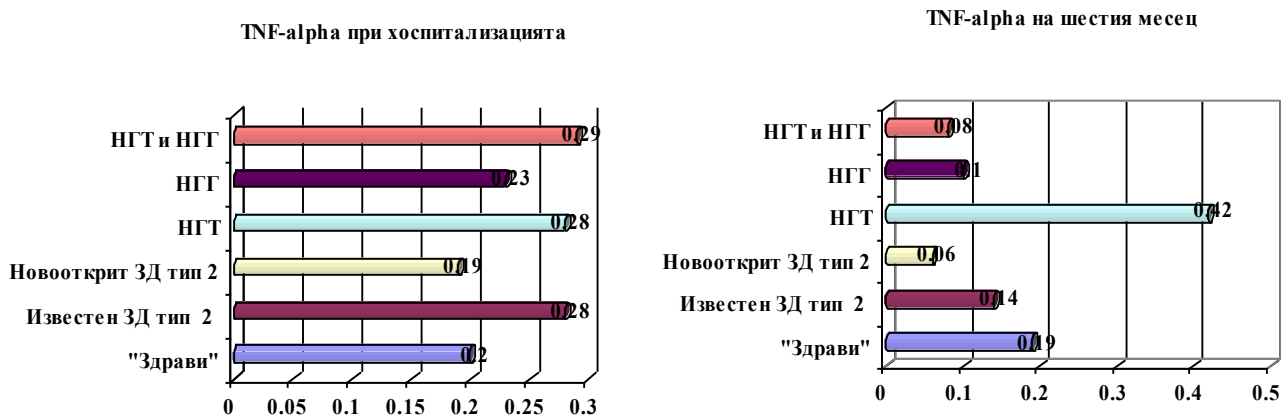
Резултатите показват, че между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАИ) съществува статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на hsCRP при постъпването ($p=0,004$). Тя е по-голяма между пациентите със STEMI/NSTEMI ($p=0,005$) в сравнение с тази между STEMI/НАИ ($p=0,035$). Средните стойности на TNF-alpha и MMP-9 не показват значима разлика между подгрупите за ОКС (STEMI/NSTEMI/НАИ) (Фиг.15).



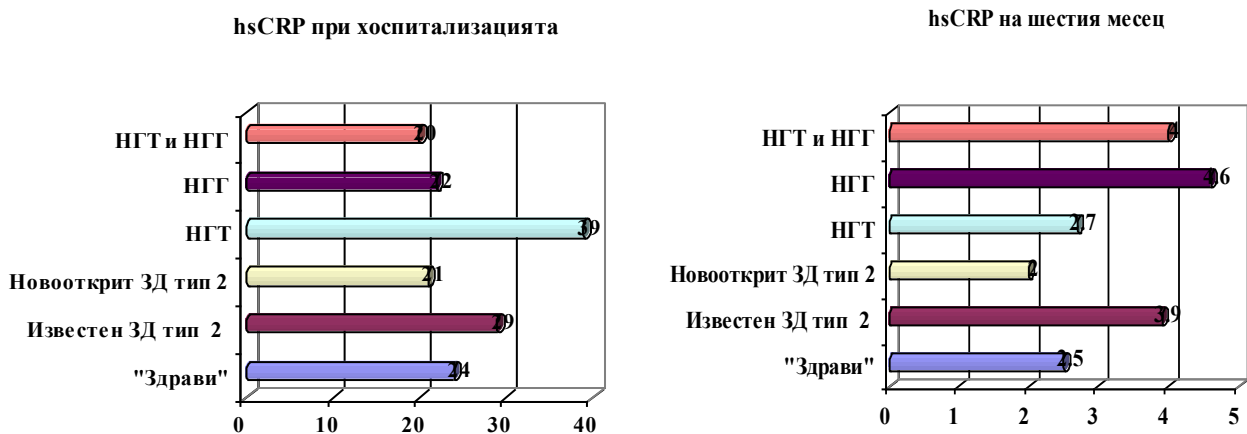
Фиг.15. Сравнение между различните подгрупи ОКС по отношение на средните стойности на TNF-alpha, hsCRP, MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец

4.3.5. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с глюкозометаболитния статус при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

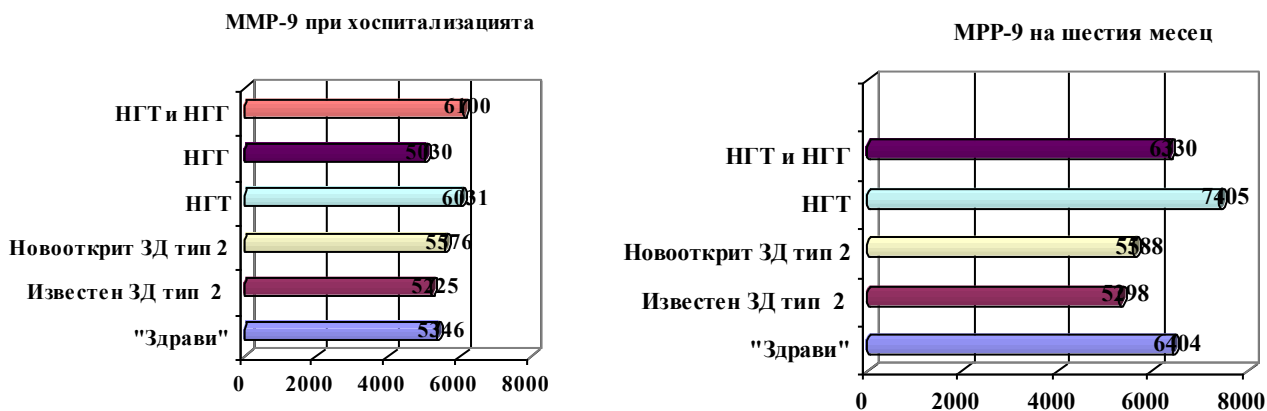
Не е установена статистически значима връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9) при хоспитализацията и на шестия месец с диагнозата за глюкозен метаболизъм при хоспитализацията, на шестия месец (Фиг.16., 17., 18) и първата година (Фиг.19., 20., 21.). Тази зависимост е установена както в общата група пациенти с ОКС, така и в отделните подгрупи – STEMI, NSTEMI, нестабилна ангина.



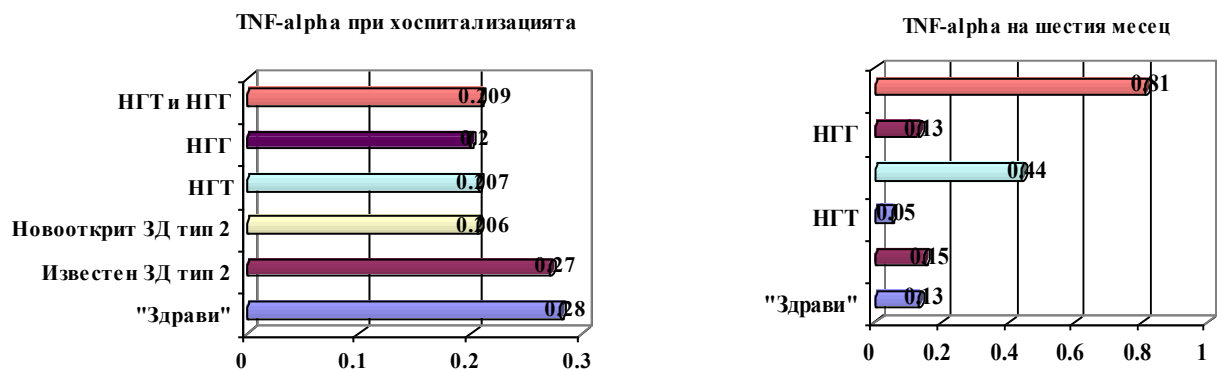
Фиг.16. Сравнение на средните стойности TNF-alpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец



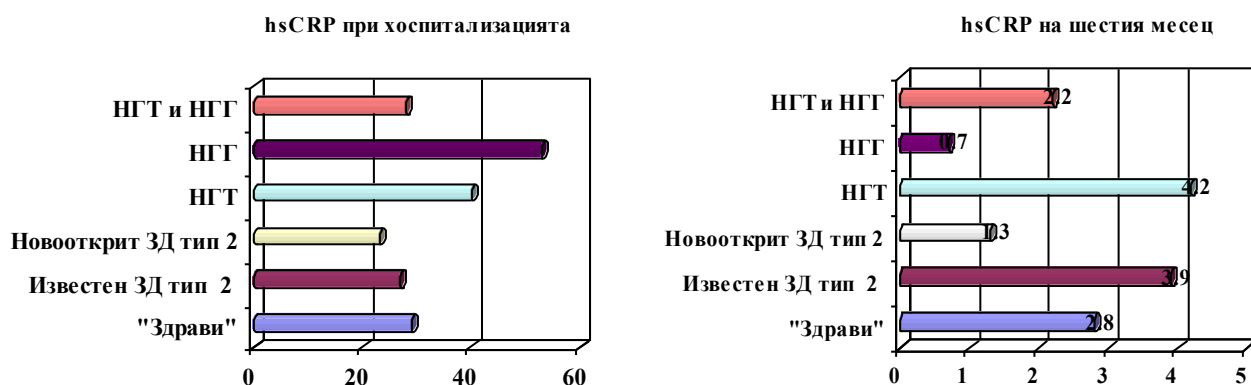
Фиг.17. Сравнение на средните стойности hsCRP, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец



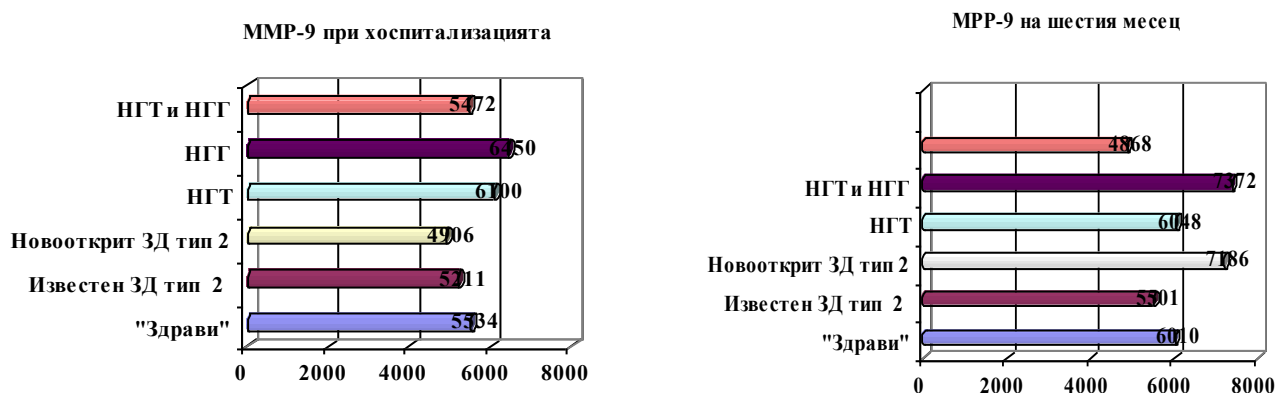
Фиг.18. Сравнение на средните стойности MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на шестия месец



Фиг.19. Сравнение на средните стойности TNF-alpha, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година



Фиг.20. Сравнение на средните стойности hsCRP, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година



Фиг.21. Сравнение на средните стойности MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец между различните групи пациенти по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година

4.3.6. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент)

А: При пациентите със STEMI

Седем от сто и петдесет (4,7%) от пациентите със STEMI са починали по време на болничния престой. Сто тридесет и осем (92%) пациенти са проследени на шестия месец. Девет от тях (6,5%) са починали и шестдесет (43,5%) са рехоспитализирани. Сто и двадесет (80%) от пациентите със STEMI са проследени на първата година. Трима от тях (2,5%) са починали и 30 (25%) са рехоспитализирани. hsCRP и MMP-9 при хоспитализацията корелират с вътреболничната смъртност ($p=0,032/0,007$). Останалите възпалителни цитокини (TNF-alpha при хоспитализацията и TNF-alpha, hsCRP, MMP-9 на шестия месец) не показват връзка с краткосрочната и дългосрочната прогноза.

Б: При пациентите с NSTEMI

Нито един от пациентите с ОМИ без ST елевация не е починал по време на болничния престой. Двадесет и двама (95,7%) са проследени на шестия месец. Четирима (18%) от тях са починали и 13 (59%) са рехоспитализирани. Седемнадесет (73,9%) от пациентите с NSTEMI са проследени в края на първата година. Един (5,9%) от тях е починал и четирима (23,5%) са рехоспитализирани. Нито един от възпалителните цитокини не показва статистически значима връзка с краткосрочната и дългосрочната прогноза.

В: При пациентите с нестабилна ангина

Нито един пациент с нестабилна ангина пекторис не е починал по време на болничния престой. Осемдесет и един (97,6%) са проследени на шестия месец. Трима (3,7%) от тях са починали и 36 (44,4%) са рехоспитализирани. Шестдесет и четири (77,1%) са проследени на първата година. Двама (3,1%) от тях са починали и 18 (28,1%) са рехоспитализирани. TNF-alpha при хоспитализацията корелира с шестмесечната рехоспитализация ($p=0,040$), а hsCRP на шестия месец показва тенденция за такава ($p=0,055$). Нито един от възпалителните цитокини не показва статистически значима връзка с едногодишната честота на рехоспитализация и вътреболничната, шестмесечната и едногодишната смъртност.

4.4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Острата хипергликемия (гликемията на гладно, $p=0,039$) е по-слаб предиктор за вътреболнична смъртност в сравнение с hsCRP при хоспитализацията ($p=0,016$). Обратно, персистиращата хипергликемия (HGI и TAG) е по-силен независим прогностичен маркер за шестмесечна смъртност (HGI, $p=0,024$; TAG, $p=0,014$) от hsCRP при хоспитализацията ($p=0,027$). TAG е с най-голяма предиктивна стойност за шестмесечната смъртност (Табл.7.).

Таблица.7. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Показатели за хипергликемия и възпалителни цитокини		Вътреболнична смъртност 7/255 (2,7%)	Шестмесечна смъртност 16/241 (6,6%)	Едно-годишна смъртност 6/201 (2,4%)	Шестмесечна рехоспитализация 109/241 (45,2%)	Едногодишна рехоспитализация 52/201 (25,9%)
Остра хипергликемия	Гликемия при приема	$p=0,241$	$p=0,133$	$p=0,809$	$p=0,555$	$p=0,101$
	Гликемия на гладно	$p=0,039$	$p=0,060$	$p=0,313$	$p=0,364$	$p=0,348$
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	$p=0,594$	$p=0,050$	$p=0,442$	$p=0,412$	$p=0,141$
	Максимална гликемия	$p=0,639$	$p=0,050$	$p=0,990$	$p=0,420$	$p=0,109$
	HGI	$p=0,441$	$p=0,024$	$p=0,679$	$p=0,501$	$p=0,224$
	TAG	$p=0,314$	$p=0,014$	$p=0,522$	$p=0,326$	$p=0,289$
Хронична хипергликемия	HbA _{1c} /eAVG	$p=0,501/0,503$	$p=0,301/0,299$	$p=0,999/0,996$	$p=0,458/0,449$	$p=0,596/0,591$
Възпалителни цитокини	hsCRP при хоспитализацията	$p=0,016$	$p=0,027$	$p=0,242$	$p=0,838$	$p=0,202$
	TNF-alpha при хоспитализацията	$p=0,651$	$p=0,830$	$p=0,109$	$p=0,336$	$p=0,161$
	MMP-9 при хоспитализацията	$p=0,10$	$p=0,436$	$p=0,329$	$p=0,356$	$p=0,627$

4.5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)

Използван е Chi-Square Tests за установяване на статистически значима разлика по отношение на тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза. Поради липса на информация за глюкозометаболитния статус на починалите пациенти, непараметричният метод (χ^2) е изпълнен единствено по отношение на честотата на шестмесечна и едногодишна рехоспитализация. Важно е да се отбележи, че получените резултати в отделните подгрупи пациенти с ОКС не са достатъчно надеждни по отношение на тяхната статистическа значимост, тъй като проследените пациенти са малко (Табл.8.).

Таблица.8. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)

	<i>На шестия месец</i>			<i>На първата година</i>		
	Подобрение	Влошаване	Без изменение	Подобрение	Влошаване	Без Изменение
STEMI	17	3	41 <i>* p=0,012</i>	20	8	54 <i>* p=0,928</i>
NSTEMI	3	1	5 <i>* p=1,000</i>	3	–	8 <i>* p=1,000</i>
НАП	8	4	18 <i>* p=0,050</i>	16	6	30 <i>* p=0,639</i>
Обща група пациенти с ОКС	28	8	64 <i>* p=0,014</i>	39	14	92 <i>* p=1,000</i>

Подобрение:

НГГ → Без нарушения на гликемията

НГТ → Без нарушения на гликемията/НГГ

НГТ в съчетание с НГГ → Без нарушения на гликемията/ НГГ/НГТ

Новооткрит захарен диабет → Без нарушения на гликемията/НГТ/НГГ/НГТ в съчетание с НГГ

Влошаване:

Без нарушения на гликемията → НГТ/НГГ/НГТ в съчетание с НГГ/
Новооткрит захарен диабет

НГГ → НГТ/ НГТ в съчетание с НГГ/ Новооткрит захарен диабет

НГТ → НГТ в съчетание с НГГ/ Новооткрит захарен диабет

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Честота и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС

5.1.1. Честота на нарушенията на глюкозния метаболизъм в общата група пациенти с ОКС

Нарушенията на глюкозния метаболизъм играят важна роля за близката и далечната прогноза при пациенти с остър коронарен синдром. Те са само един от основните компоненти на метаболитния синдром, чийто правилен контрол може да намали сърдечно-съдовия риск. По тези причини е необходимо нарушенията на глюкозния метаболизъм да бъдат диагностицирани с надежден метод, какъвто е ОГТТ.

Резултатите от нашето проучване потвърждават, че нарушенията на гликемията са много чести при пациенти с ОКС. Те съвпадат с установените от други проучвания: приблизително 60% от болните с ОКС са с нарушения на ГМ; 20% - с известен диабет; 20% - с недиагностициран; 15-20% - с нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс) [Abdullatef W. et al, 2012; Del Olmo M. et al, 2012; Mukherjee S. et al, 2008;].

Процентът на нарушенията на гликемията като цяло намалява при проследяването след ОКС. Повечето пациенти, които са без нарушения на гликемията при изписването, не развиват дисгликемия нито на шестия месец - 19 (79,2%), нито на първата година - 23 (82,1%). Новооткрит захарен диабет тип 2 при дехоспитализацията е диагностициран като нарушен глюкозен толеранс при 6 (42,9%) от пациентите на шестия месец и като известен захарен диабет тип 2 при 15 (55,5%) - на първата година. По-голяма част от пациентите с нарушен глюкозен толеранс при изписването са “зdravi” на шестия месец и първата година – съответно 15 (60%) и 23 (59%). От пациентите с нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемия на гладно без нарушения на гликемията са само 3 (33,3%) на шестия месец и 2 (16,7%) - на първата година. Това показва, че клиничната оценка на хипергликемията при тези пациенти е многозначна. Тя е физиологична, адаптивна реакция на организма, отразяваща действието на контраинсуларните стресови хормони. От друга страна, хипергликемията може да бъде и изява на латентни нарушения на глюкозната обмяна – новооткрит захарен диабет и нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс). Тя може да се изрази в няколко състояния: стрес хипергликемия, новооткрити нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет) и известен захарен диабет. Това затруднява клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС.

Нейната изява при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент [Angeli F. et al, 2010; Deedwania P. et al, 2008; De Mulder M. et al, 2012].

5.1.2. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

Трудната интерпретация на нарушенията на гликемията налага необходимостта от въвеждането на подробна оценка не само по време на, но и след ОКС. HbA_{1c} се препоръчва като надежден диагностичен маркер за нарушение на гликемията. Той е специфичен, но не е достатъчно чувствителен показател и нормалните му стойности не изключват нарушен глюкозен толеранс или диабет [Hadjadj S. et al, 2004; Ischiyama M. et al, 2006]. Използване на ОГТТ позволява точното определяне вида нарушение на глюкозния метаболизъм и трябва да се прилага дори при нормални гликемични нива при хоспитализацията.

Нашите данни показват, че диагностичната стойност на ОГТТ на първата година след ОКС е най-голяма за установяване на трайността на латентните нарушения на гликемията. Тази закономерност е открита както в общата, така и в отделните подгрупи пациенти с ОКС. Единствено в подгрупата със STEMI ОГТТ има диагностична стойност за трайни нарушения на глюкозната обмяна и на шестия месец, като тя е по-слаба в сравнение с тази на първата година. Резултатите ни потвърждават необходимостта болните с ОКС да бъдат контролирани задължително чрез тази проста методика на първата година от индексното събитие. Това позволява по-точно различаване на стрес хипергликемията от трайните нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет). По този начин може да се даде правилното тълкуване и прогностична стойност на хипергликемията.

Известни недостатъци на нашето проучване са: не е определен ВМІ, имунно-реактивният инсулин (IRI) и не е проведено изследване на кръвната захар на 180 минута. Тези показатели биха ни дали по-точна информация за наличието на инсулинова резистентност, съответно скрити нарушения на гликемията и да обяснят например, защо част от пациентите, които за без нарушения на ГМ при дехоспитализацията, развиват такива на шестия месец или първата година. Тежестта на острия коронарен инцидент и необходимостта от прилагането на интензивни грижи за болните затруднява прилагането на по-разширени научни подходи. Те ще бъдат цел при по-нататъшно проучване на тези клинични проблеми.

5.2. Показатели за хипергликемия

Клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС е затруднено. Нейното възникване при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент.

5.2.1. Роля на хипергликемията при пациентите с ОКС

А: При пациентите със STEMI

Данните ни потвърждават резултатите на едни проучвания [Hadjadj S. et al, 2004; Hermanides J. et al, 2010, Iain M. et al, 2011], както и се различават от тези на други [Bryniarski L, et al, 2011; Farhan S. et al, 2011; Monteiro S. et al, 2010].

Те показват, че острата хипергликемия (особено гликемията при постъпването) отразява по-скоро физиологичната адаптация на организма спрямо стрес контраинсуларните хормони. Тя е медиатор, който допринася за миокардната увреда, но не в степен на зависимост на контрактилната функция. Последното противоречи на установените от някои проучвания данни, според които хипергликемията при хоспитализацията, независимо от това дали е установена при диабетици или при недиабетици, е свързана с по-голяма смъртност, както и с по-голяма зона на инфаркта [Kosiborod M. et al, 2005; Monteiro S. et al, 2010]. Най-голямото такова (Cooperative Cardiovascular Project) включва 141 680 пациенти с ОМИ [Kosiborod M. et al, 2005]. То показва, че наличието на хипергликемия при приема увеличава относителния риск за 30-дневна смъртност от 10% на 39% и подобни стойности за едногодишна смъртност. Това е независимо от наличието на други показатели, оказващи влияние върху преживяемостта – предходен инфаркт, фракция на изтласкване, нива на креатинин-фосфокиназата, наличие на сърдечна недостатъчност, по-висок функционален клас по Килип и се отнася особено за стойности на кръвната захар над 110 mg/dl (6,1mmol/l) за недиабетици, а при пациенти с диабет този праг е по-висок. Въпреки че в нашето проучване 75 от 130 недиабетици (57,7%) са с гликемия при хоспитализацията > 6,1 mmol/l, резултатите ни не съвпадат с описаните по-горе.

Възможно обяснение на това е, че ние не сме оценявали реалната големина на инфаркта, изчислена чрез масата на СРК, а сме взели като показател само регистрираната максимална стойност при пролежаването. Това, заедно с не толкова големия брой на пациентите, проследени до една година, не позволява отчитането със сигурност на истинския ефект на реалната големина на миокардната некроза върху смъртността и нейната потенциална връзка с острата хипергликемия.

Разширените показатели за оценка на хипергликемията, както и тези, оценяващи предхождащото състояние на глюкозния метаболизъм, не

допринасят за установяване на такава връзка. Установихме липса на корелация на показателите за персистираща хипергликемия с фракцията на изтласкване и клиничния изход. Резултатите ни се различават от някои проучвания, според които персистиращата хипергликемия (хипергликемия, която се задържа в рамките на първите 24 часа след хоспитализацията), е по-важна за прогнозата в сравнение с повишената кръвна захар при приема и гликемията на гладно [Kosiborod M. et al, 2008; Suleiman M. et al, 2005]. Последните данни обаче показват, че продължителното мониториране на нивата на кръвната захар по време на болничния престой е с по-голяма предиктивна стойност в сравнение с еднично измерена стойност на кръвната захар [Hermanides J. et al, 2010; Iain M. et al, 2011].

Според Mackenzie et al, съществуват три аспекта на гликемичен контрол: 1) *показатели, свързани с основна тенденция на гликемичните нива*: времево-усреднена глюкоза (TAG - time average glucose), хипергликемичен индекс (HI - hyperglycaemic index), средна глюкоза (MG - median glucose); 2) *показатели, свързани с глюкозната вариабилност*: средна амплитуда на глюкозното отклонение (MAGE - mean amplitude of glycaemic excursion), стандартно отклонение (SD - glucose standard deviation), коефициент на вариация (CV - glucose coefficient of variation), разликата между най-високата и най-ниската измервана стойност на гликемия (RANGE - difference between highest and lowest recorded glucose), най-високата гликемична стойност (MAX - highest recorded glucose), индекс на глюкозна променливост (GLI - glycaemic lability index), абсолютна стойност на глюкозна вариация (aGRC - absolute glucose rate of change), общ хипергликемичен индекс (HIT - hyperglycaemic index total); 3) *еднична стойност на най-ниската глюкозна концентрация* (Min - minimum recorded glucose). Авторите установяват, че показателите за глюкозна вариабилност и хипогликемия са еднакво свързани със смъртността при различните заболявания. Те са по-силни прогностични маркери за неблагоприятен клиничен изход в сравнение с измерваните от нас индекси, показващи основна тенденция на гликемичните нива [James S. et al, 2011]. Ниската глюкозна вариабилност е протективна дори при високи нива на средната дневна гликемия [Hermanides J. et al, 2010]. Интензивното инсулиново лечение може да увеличи глюкозната вариабилност и по този начин да доведе до по-неблагоприятен клиничен изход [De Mulder M. et al, 2011; Marling C. et al, 2011].

В този смисъл HGI и TAG не отразяват най-точно гликемията за прогностична оценка. Нито един от изследваните показатели за персистираща хипергликемия (HGI или TAG) не се оказва информативен за вариабилността на плазмените глюкозни нива [Rodbard D. et al, 2009].

Хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и eAVG) не корелира с фракцията на изтласкване и няма прогностично значение за кратко-

срочната и дългосрочна преживяемост. Това потвърждава, че показателите за хронична хипергликемия са предимно маркери, по които може да се прогнозираят микро- и макросъдови усложнения [Svensson A. et al, 2005].

Б: При пациентите с NSTEMI

Показателите за персистираща хипергликемия (средна, максимална, HGI, TAG) са свързани с максималните стойности на маркерите за миокардна некроза. Индексите за персистираща (средна, HGI, TAG) и остра хипергликемия (гликемия на гладно) са свързани с шестмесечната честота на рехоспитализация. Резултатите в подгрупата с NSTEMI подкрепят тези в подгрупата със STEMI, че индексите за остра и персистираща хипергликемия не са най-надеждните гликемични показатели за прогностична оценка [Iain M. et al, 2011; James S. et al, 2011]. Те корелират само с някои от максималните стойности на маркерите за миокардна некроза и по-скоро отразяват състоянието на глюкозния метаболизъм в условията на стрес. Необходимо е проследяване на по-голям брой пациенти с NSTEMI, продължително мониториране на гликемичните нива и определяне на връзката им с ензимния излив, отразяващ големината на миокардната лезия.

В: При пациентите с нестабилна ангина пекторис

Всички показатели за хипергликемия показват статистически значима връзка с шестмесечната преживяемост. Показателите за остра хипергликемия (гликемия на гладно) и персистираща хипергликемия (средна, TAG) са асоциирани с едногодишната смъртност. Острата хипергликемия (гликемията при постъпването) е асоциирана с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин Т), а показателите за персистираща хипергликемия (средна, HGI) са свързани с левокамерната систолна функция. Получените данни при пациентите с нестабилна ангина подкрепят логически резултатите в останалите подгрупи с STEMI и NSTEMI. Те показват, че въведените индекси за хипергликемия не допринасят за изясняване ролята на повишените кръвно-захарни нива при пациенти с ОКС. От друга страна, потвърждават независимото значение на хипергликемията, което допринася за развитието, тежестта и клиничния изход на коронарната болест. Хипергликемичните индекси по-скоро не отразяват толкова големината на миокардната увреда, колкото предшестващия глюкозен метаболизъм в условията на стрес [Deedwania P. et al, 2008; Montiero S. et al, 2009]. В подгрупата с нестабилна ангина, както и в останалите подгрупи с ОКС, е необходимо включване на по-голям брой пациенти, определяне на ензимния излив, неговото прогностично значение, както и връзката му с хипергликемичните показатели.

5.2.2. Клинично значение на хипергликемичните индекси като показатели за нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

Нашето проучване показва, че хипергликемичните показатели (с изключение на гликемията при хоспитализацията) не корелират с вида на ОКС. Те по-скоро отразяват латентни нарушения на глюкозната обмяна на първата година – новооткрит захарен диабет и предиабет (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно в съчетание с нарушен глюкозен толеранс) [Bartnika M. et al, 2004; Kosiborod M. et al, 2005; Sarwar N. et al, 2010].

Клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС е затруднено. Нейното възникване при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент.

Резултатите ни показват, че гликемията на гладно е най-надеждният хипергликемичен показател за развитие на предиабет или новооткрит захарен диабет на първата година след ОКС. Установените от нас данни съвпадат с тези на други проучвания. Според тях нарушената гликемия на гладно е с по-силно прогностично значение за развитие на ЗД тип 2 от постпрандиалната хипергликемия, която корелира с риска от сърдечно-съдово усложнение [Sourij H. et al, 2010]. Това може да обясни резултатите на някои автори, според които гликемията на гладно е с по-голяма прогностична стойност за 30-дневна и шестмесечна преживяемост в сравнение с хипергликемията при хоспитализация [Goyal A. et al, 2006; Nadjadj S. et al, 2004].

Проучването ни показва, че хипергликемията при хоспитализацията корелира с глюкозния метаболитен статус на първата година. Тя е несензитивен диагностичен показател за нарушен въглехидратен толеранс. Острите коронарни синдроми могат да провокират изневяната на недиагностицирано до момента нарушение на глюкозния метаболизъм, дори при нормални стойности на кръвната захар при приема [Ischihara M. et al, 2006; Vahanian A. et al, 2008]. От друга страна, установихме статистически значима разлика по отношение на средните стойности на гликемията при хоспитализацията между трите подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП). Тази корелация се запазва между пациентите със STEMI/НАП ($p=0,003$) и липсва между STEMI/NSTEMI.

Това потвърждава, че гликемията при хоспитализацията отразява по-скоро физиологичната адаптация на организма спрямо стрес контраинсуларните хормони, като зависи от предшестващия глюкозометаболитен статус. Тя е по-скоро медиатор, а не маркер за миокардната увреда и корелира с нейната големина, но не в степен за зависимост на контрактилната функция.

Персистирането на хипергликемията и нейното редуване с хипогликемични епизоди се отразява най-точно от TAG. Този индекс показва динамиката на гликемичните нива по време на стрес и вероятно насочва към неговите скрити нарушения.

Посочените хипергликемични показатели (гликемията на гладно, гликемията при приема, TAG) могат да бъдат използвани като помощни диагностични маркери за развитие на дисгликемия една година след ОКС. Определяне на вида нарушение на глюкозния метаболизъм обаче изисква използване на ОГТТ. Гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$) са надеждни диагностични показатели за развитие на трайни нарушения на гликемията.

5.3. Възпалителни цитокини

5.3.1. Ролята на възпалителните цитокини, определени при хоспитализацията и на шестия месец при пациенти с ОКС

5.3.1.1. Връзка между възпалителните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и клиничните параметри – за левокамерна систолна функция (ФИ%) и маркерите за миокардна некроза (СРК, СРК-МВ, тропонин Т)

Резултатите предполагат, че hsCRP, TNF- α и MMP-9 са възпалителни цитокини с различна патогенетична и клинична стойност.

Изследвайки връзката между hsCRP и маркерите за миокардна некроза (макс. СРК, макс. СРК-МВ, тропонин Т) се установи, че hsCRP корелира с тропонин Т във всички подгрупи пациенти с ОКС. При пациентите със STEMI (високи стойности на тропонин Т) тя е по-слабо изразена в сравнение с тези с нестабилна ангина (нормални или леко завишени стойности на тропонин Т) ($r=0,289/0,581$). В подгрупата с нестабилна ангина hsCRP е асоцииран и с максималните стойности на СРК-МВ ($p=0,015$), а в тази със STEMI с фракцията на изтласкване (ФИ%) ($p=0,002$). Това предполага, че hsCRP е неспецифичен биомаркер за възпаление, който е свързан с миокардната увреда, но не показва нейната реална големина. Тези данни насочват към вероятността за различното значение на активността на възпалението при съответната подгрупа ОКС. При болни с НАП hsCRP насочва към по-активен възпалителен процес в съдовата стена, при STEMI – руптура от механично въздействие върху „уязвима“ атеросклеротична плака.

За разлика от hsCRP, TNF- α корелира единствено с левокамерната систолна функция в подгрупата с NSTEMI ($p=0,037$). TNF- α е растежен фактор, който вероятно участва в развитието на атеросклерозата и скритите нарушения на глюкозната обмяна [Kavanagh B. et al, 2010]. Нашите резултати предполагат, че TNF- α е чувствителен маркер по

отношение на нискостепенното персистиращо възпаление. Той е с по-слаба експресия, което затруднява неговата детекция чрез използваните лабораторни методи.

Подобно на hsCRP при постъпването, MMP-9 при хоспитализацията е свързана с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин Т; $p=0,019$) и то само в подгрупата със STEMI. Това потвърждава връзката на матриксните металлопротеинази с миокардната увреда [Blankenberg S. et al, 2003].

Данните от изследваните подгрупи ОКС потвърждават хипотезата, че нито един от изследваните възпалителните цитокини (hsCRP, TNF-alpha и MMP-9) не е достатъчно надежден биомаркер за реалната големина на миокардна увреда.

5.3.1.2. Сравнение между средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец в отделните подгрупи пациенти с ОКС

Нашето проучване потвърждава, че възпалителният процес в съдовата стена играе водеща роля в патогенезата на острите коронарни синдроми. Съществуват данни, че при тези пациенти са повишени нивата на възпалителните медиатори в сравнение с тези със стабилна стенокардия [Libby P. et al, 2010]. Резултатите ни показват, че възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α и MMP-9) имат различна патогенетична и клинична стойност. Средните стойности на hsCRP при хоспитализацията са по-високи от тези на шестия месец с изключение на един пациент със STEMI, при който те са равни. В подгрупите NSTEMI и нестабилна ангина плазмените нива на hsCRP при постъпването са по-високи от тези на шестия месец. Това потвърждава, че той корелира със степента и вариабилността на възпалението по време на острия коронарен инцидент. Подобна зависимост (TNF-alpha при постъпването > TNF-alpha на 6-ия месец) е налице при 30 (61%) със STEMI, 3 (42,9%) с NSTEMI и 17 (85%) с нестабилна ангина. Не е открита статистически значима разлика между MMP-9 при постъпването и MMP-9 на 6-ия месец в нито една от подгрупите ОКС. Нашите резултати не показват активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС. За разлика от hsCRP, TNF- α и MMP-9 не отразяват флукуациите на възпалението и тежестта на оксидативния стрес. Това предполага, че те са възпалителни биомаркери с ниска чувствителност. Получените резултати насочват към различното значение на възпалителните цитокини (hsCRP, TNF- α и MMP-9) за активността на възпалението при пациентите с ОКС.

5.3.1.3. Сравнение между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) по отношение на средните стойности на инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец

Резултатите показват, че между различните подгрупи пациенти с ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП) съществува статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на hsCRP при постъпването (по-силно изразена между пациентите със STEMI/NSTEMI ($p=0,005$) в сравнение с тези между STEMI/НАП ($p=0,035$)).

Тези данни предполагат, че hsCRP е свързан с миокардната увреда, но не показва нейната големина. Той е по-скоро маркер, а не медиатор за възпаление, изразено във висока степен, като неговото прогностично значение при пациенти с ОКС е слабо [Chazova T. et al, 2007; Montiero C. et al, 2010; Roubille F. et al, 2010]. Според последни данни hsCRP не корелира с нивата на общата смъртност [Zacho J. et al, 2010].

5.3.1.4. Връзка между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9), определени при хоспитализацията и на шестия месец с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент)

Данните от изследваните подгрупи ОКС потвърждават хипотезата, че нито един от изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-alpha и MMP-9) не е достатъчно надежден прогностичен биомаркер. Необходимо е използването на повече маркери или на отношене - провъзпалителни (hs CRP, TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2)/антивъзпалителни (IL-10) цитокини [Roubille F. et al, 2010].

Получените резултати за връзката между hsCRP с вътреболничната и шестмесечната преживяемост в общата група, както и с вътреболничната в групата със STEMI, съвпадат отчасти с тези в проучванията FRISK, TIMI, CAPTURE [Bassuk Sh. et al, 2004]. Според тях при пациенти с ОКС, hsCRP е независим прогностичен маркер от тропонина, което показва, че е с предиктивно значение дори при липса на миокардна некроза. Последните проучвания, обаче показват, че генетично повишените стойности на възпалителния медиатор не се асоциират с клиничия изход. Те показват, че hs CRP е по-скоро маркер, а не медиатор за тежко, скрито протичащо възпалително заболяване (напр. ХОББ или рак) [Zacho J. et al, 2010]. Липсата на връзка между hsCRP с едногодишната прогноза в нашето проучване подкрепя техните резултати.

От друга страна, липсата на статистически значима връзка между TNF- α и преживяемостта в общата група и отделните подгрупи ОКС, предполагат, че той е по-точният маркер по отношение на ниско-

степенното персистиращо възпаление и не отразява неговите флукуации по време на острите сърдечни инциденти [Kavanagh B. et al, 2010].

Наличието на корелация между MMP-9 и вътреболничната преживяемост единствено в подгрупата със STEMI показва връзката на матриксните металопроотеинази с миокардната увреда. [Blankenberg S. et al, 2003].

5.3.2. Възпалителни цитокини при хоспитализацията и на шестия месец – връзката им с нарушенията на глюкозния метаболизъм и показателите за хипергликемия при пациенти с ОКС

Не е установена статистически значима корелация между инфламаторните цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9 при хоспитализацията и на шестия месец) и диагнозата за глюкозен метаболизъм на шестия месец.

Резултатите ни потвърждават хипотезата, че съществува персистиращо възпаление при пациенти с ОКС независимо от глюкозния метаболитен статус [Gerstein H. et al, 2008; Gustavsson C. et al, 2009]. Самата хипергликемия допринася за нискостепенното персистиращо възпаление, което често се открива при пациентите с ИБС [Grundy S. et al, 1999; Stern M. et al, 1995]. Ето защо възпалителните протеини (hsCRP, TNF- α , MMP-9) могат да бъдат съществен елемент в патогенезата на ОКС независимо от глюкозния метаболитен статус. Инфламаторните цитокини (интерлевкини, матриксини, адхезионни молекули, острофазови белтъци, хемокини, TNF- α) играят важна роля във всеки етап от патогенезата на атеросклерозата. От друга страна, посочените биомаркери са свързани и с нарушенията на глюкозния метаболизъм. При пациенти със затлъстяване и дисгликемия, например е налице повишен интерлевкин-8 [Straczkowski M., et al, 2003], което стимулира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки [Srinivasan S. et al, 2003], а при пациенти със захарен диабет тип 2 - на IL-18 и TNF- α [Esposito K. et al, 2002; Gadina M., et al, 2003].

От клинично значение е, че hsCRP показва корелация с почти всички индекси за хипергликемия: остра, персистираща и хронична хипергликемия независимо от глюкозния метаболитен статус и вида ОКС. При сравняването между средните стойности на изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α , MMP-9) при хоспитализацията и на шестия месец е установена статистически значима разлика само за hsCRP и в трите подгрупи пациенти с ОКС (STEMI, $p=0,0001$; NSTEMI, $p=0,016$; нестабилна ангина, $p=0,0001$). Средните стойности на hsCRP при хоспитализацията са по-високи от тези на шестия месец с изключение на един пациент със STEMI, при който те са равни. Това подкрепя установените в последните проучвания данни, според които той е по-скоро неспецифичен маркер за степента на тежко скрито протичащо възпалително заболяване (напр. ХОББ или рак) [Zacho J. et al, 2010].

За разлика от него TNF- α не корелира с хипергликемичните индекси, което предполага, че е по-скоро чувствителен показател за нискостепенно възпаление. Плазмените нива на TNF-alpha при постъпването са по-високи от тези на шестия месец при част от пациентите: 30 (61%) със STEMI, 17 (85%) с нестабилна ангина и 3 (42,9%) с NSTEMI. Нашите резултати показват, че TNF- α не отразява степента и флукуациите на възпалението по време на ОКС. Той провокира секрецията на глюкоагон – основният медиатор на глюконеогенезата, като по този начин най-вероятно подпомага клиничната изява на скритите нарушения на глюкозната обмяна [Dungan K. et al, 2009].

Подобно на TNF- α и hsCRP, MMP-9 не показва връзка с глюкозометаболитния статус. Налице е връзка единствено между MMP-9 при хоспитализацията ($p=0,020$) и на шестия месец ($p=0,0001$) с гликемията на гладно в подгрупата с NSTEMI. Не е открита статистически значима разлика между MMP-9 при постъпването и на шестия месец в нито една от подгрупите ОКС. Това показва, че MMP-9 не корелира със степента и флукуациите на възпалителния процес и липсата на активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС [Vaugh M. et al, 2003].

5.4. Сравнение между възпалителните цитокини (TNF-alpha, hsCRP, MMP-9), определени при хоспитализацията и хипергликемичните показатели по отношение на вътреболничната смъртност, шестмесечния и едногодишния клиничен изход (честота на рехоспитализация и смъртност по повод сърдечно-съдов инцидент) в общата група пациенти с ОКС

Острата хипергликемия (гликемията на гладно) е по-слаб предиктор за вътреболнична преживяемост в сравнение с hsCRP при хоспитализацията ($p=0,039/0,016$). Персистиращата хипергликемия (HGI и TAG) е по-силен независим прогностичен маркер за шестмесечна преживяемост (HGI/TAG; $p=0,024/0,014$) от hsCRP при хоспитализацията ($p=0,027$), като TAG е с най-голяма предиктивна стойност за шестмесечната преживяемост. Резултатите в общата група са статистически значими, но нямат клинично значение, защото не отразяват вида и локализацията на ОКС. Въпреки това те потвърждават, че възпалителните цитокини и показателите за хипергликемия са независими фактори за развитието и тежестта на коронарната болест. Ето защо е необходимо да се приложи едновременно контрол на възпалението и нарушенията на гликемията.

5.5. Връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната шестмесечна и едногодишна прогноза (честота на рехоспитализация по повод сърдечно-съдов инцидент)

Още през 1976 г. е доказан повишен риск от атеросклероза при пациенти с предиабет [Jarret R. et al, 1996]. Рискът за ССЗ е два пъти по-висок при пациенти с нарушен, в сравнение с тези с нормален глюкозен метаболизъм [Schillaci G. et al, 2004; Sowers J. et al, 2001]. Макроваскуларните усложнения са най-честата причина за повишена смъртност при пациенти с дисгликемия (предиабет) и диабет - около 2-4 пъти повече в сравнение с тези без нарушения на глюкозния метаболизъм. Рискът от ОКС при диабетици без предходна анамнеза за ИБС е еднакво висок с този при недиабетици, преживели миокарден инфаркт [Grundy S. et al, 2004].

От друга страна, смъртността от ОМИ при болни с диабет е двойно по-висока [McGuire D. et al, 2000]. Диабетиците с метаболитен синдром и остър коронарен синдром имат по-лош изход от пациентите с метаболитен синдром и остър коронарен инцидент или преживян миокарден инфаркт без съпътстващ диабет [Ahmad T. et al, 2010; Von Vibra H. et al, 2011]. Хипергликемията като компонент, характеризиращ метаболитния синдром е със силно прогностично значение за неблагоприятен клиничен изход [Grundy S. et al, 2004]. Пациенти с ОКС и метаболитен синдром (29-46%), особено тези с известен захарен диабет, са с повишена честота на сърдечна недостатъчност и по-лоша дългосрочна прогноза в сравнение с тези без метаболитен синдром [Levantesi G. et al, 2005; Nakatani D. et al, 2007].

Връзката между ССЗ и нарушенията в глюкозния метаболизъм е добре установена и е налице дори при нормални гликемични нива. Предварителното провеждане на ОГТТ при пациенти със САП определя тези с неблагоприятна прогноза [Sourij H. et al, 2010]. За разлика от нарушената гликемия на гладно, която е с по-силно прогностично значение за развитие на захарен диабет тип 2, постпрандиалната хипергликемия корелира с риска от сърдечно-съдово усложнение [De Caterina R. et al, 2010; Di Pasquale G. et al, 2010]. Проучванията DIGAMI и DECODE потвърждават, че новооткритите нарушения на гликемията при пациенти с ОКС корелират с повишен риск от бъдещи сърдечно-съдови инциденти, особено при наличие на метаболитен синдром [Duarte E. et al, 2005; Høfsten B. et al, 2009].

В нашето проучване е изследвана връзката между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрение, влошаване, без изменение) на шестия и дванадесетия месец спрямо този при дехоспитализацията при пациентите с ОКС с тяхната прогноза. Поради липса на информация за глюкозната обмяна на починалите, тази закономерност е определена единствено по отношение на шестмесечната и едногодишната честота на

рехоспитализация. Данните от общата група показват, че на шестия месец съществува връзка между динамиката на глюкозометаболитния статус (с подобрене, влошаване, без изменение) и честотата на рехоспитализация, а на първата година такава липсва. Това може да се обясни с различния брой изследвани пациенти и процентът на рехоспитализация при отделните подгрупи (с подобрене, с влошаване и без изменение на глюкозната обмяна). На първата година са изследвани повече пациенти (с подобрене - 37; с влошаване - 13 и без изменение - 90) в сравнение с тези на шестия месец (съответно – 27; 8; 64), като по-голяма част от тях [с подобрене - 27(73%); с влошаване 9(69,2%) и без изменение на глюкозометаболитния статус – 64 (71,1%)] не са били рехоспитализирани. Тези факти подчертават трудната интерпретация на нарушенията на глюкозната обмяна и необходимостта от изследване на по-голям брой пациенти с ОКС за по-дълъг период от време.

6. ИЗВОДИ

1. Нарушенията на гликемията са много чести при пациенти с ОКС - 80% при дехоспитализацията, 59% на шестия месец и 62% на първата година.
2. Получените резултати предполагат независимото значение на хипергликемията за развитието, тежестта и клиничния изход на коронарната болест.
3. С използваните от нас лабораторни методи не установяваме устойчива зависимост на хипергликемичните индекси с големината на миокардната некроза при ОКС.
4. ОГТТ една година след ОКС служи за различаването на трайните нарушения на глюкозния метаболизъм от стрес хипергликемията.
5. Гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$) са надеждни диагностични показатели за развитие на трайни нарушения на гликемията една година след ОКС.
6. Използваните разширени индекси за хипергликемия не допринасят за изясняване на ролята на повишените кръвно-захарни нива и не са независими прогностични маркери при пациенти с ОКС.
7. hsCRP при постъпването е неспецифичен възпалителен биомаркер, който е свързан с миокардната увреда, но не отразява нейната реална големина.
8. Стойностите на TNF-alpha при хоспитализацията, показват, че той е фактор за нискостепенно персистиращо възпаление, който може да допринася за развитието на нови усложнения.
9. Нашите резултати не показват активация на MMP-9, която да потвърди нейната роля за отключването на ОКС.
10. Не се установява корелация между изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α и MMP-9) и нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС.

7. ОСНОВНИ ПРИНОСИ СПОРЕД АВТОРА

С оригинален характер са:

1. За първи път в България въведохме измервания, показващи основна тенденция на гликемичните нива: времево-усреднена глюкоза (TAG - time average glucose), хипергликемичен индекс (HI - hyperglycaemic index), средна глюкоза (MG - median glucose).
2. Продължителното проследяване на нивата на кръвната захар по време на болничния престой е с по-голяма предиктивна стойност в сравнение с единично измерена стойност на кръвната захар при пациенти с ОКС.
3. Нито един от изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α и MMP-9, определени при хоспитализацията и на шестия месец) не е достатъчно точен и надежден прогностичен маркер при пациенти с ОКС.
4. Необходим е едновременен контрол на възпалението и хипергликемията за превенцията на коронарните инциденти и подобряването на тяхната прогноза.

С потвърдителен характер са:

1. При пациенти с ОКС съществува персистиращо възпаление независимо от глюкозния метаболитен статус.
2. Не се установява корелация между изследваните възпалителни цитокини (hsCRP, TNF- α и MMP-9) и нарушенията на гликемията, което потвърждава тяхното независимо значение за развитието, тежестта и определянето на клиничния изход на коронарната болест.

АВТОРСКИ ПРОЕКТИ

1. „Оценка на нарушенията на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми”. Договор 1-Д, “Млад Изследовател”, МУ СОФИЯ, 2010.
2. „Прогностична роля на някои маркери на възпалението при пациенти с остри коронарни синдроми със и без нарушения на гликемията”. Договор 5-Д, “Млад Изследовател”, МУ СОФИЯ, 2011.

Научни съобщения на конгреси и симпозиуми

Международни участия

1. Acute Cardiac Care Congress 2010 Copenhagen, Denmark – Abstract. Clinical significance of hyperglycaemia in ACS patients.
2. European Society of Cardiology Congress 2011 Paris, France- Abstract. Clinical significance of hyperglycaemia in ACS patients.
3. Acute Cardiac Care Congress 2012 Istanbul, Turkey – Abstract. Comparison between clinical significance of inflammatory cytokines and hyperglycaemia in patients with acute coronary syndrome

Български участия

1. XIII Национален конгрес по кардиология, 2012

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

Български списания

1. С. Денчев, Ж. Чернева, Р. Иванова. Нарушения на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми. Съвременна медицина 2009;5-6 (60):5-11
2. С. Денчев, Ж. Чернева. Дисгликемия и контрол при пациенти с ОКС. Топмедика. 2010; 1:32-36
3. С. Денчев, Ж. Чернева. Ролята на цитокините в кардиоваскуларната диабетология. Топмедика. 2010; 3:31-33
4. С. Денчев, Ж. Чернева. Възпаление и дисгликемия при пациенти с ОКС. Топмедика. 2010; 5:39-40
5. С. Денчев, Ж. Чернева, Р. Чернева. Метаболитен синдром, дисгликемия и ОКС. Мединфо 2010;4:64-68
6. С. Денчев, Ж. Чернева. Възпалителни биомаркери при пациенти с ОКС с и без нарушения на гликемията. Мединфо. 2011;1:11-13
7. С. Денчев, Ж. Чернева. Хипергликемия при хоспитализирани болни. Топмедика. 2011; 4: 20-22
8. С. Денчев, Ж. Чернева. ОКС и захарен диабет – нарушения на коагулацията и възможности на анти тромботичната терапия. Мединфо. 2011; 9:62-64
9. Ж. Чернева. Ролята на възпалението в развитието на остри коронарни синдроми при пациенти със и без нарушения на гликемията. Сърдечно-съдови заболявания. 2011, 42(4):35-40
10. Ж. Чернева. Дисгликемия и остър коронарен синдром. Медицински журнал 2011; V(4):7-10.
11. С. Денчев, Ж. Чернева, М. Господинова, Р. Чернева. Хипергликемия и възпалителни цитокини (hsCRP, TNF-alpha) при пациенти с остър коронарен синдром. Мединфо 2012;1:56-61
12. Ж. Чернева, С. Денчев, М. Господинова, Р. Чернева. Възпалителни цитокини при пациенти с ОКС със и без нарушения на глюкозния метаболизъм. Българска кардиология 2012; XVIII (2):46-52
13. Ж. Чернева, С. Денчев, М. Господинова, Р. Чернева. Хипергликемични показатели при хоспитализацията - диагностични за нарушения на глюкозния метаболизъм след ОКС. Ендокринология. 2012;XVII (4):193-204.
14. Ж. Чернева, С. Денчев, Р. Чернева. Честота и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с остър коронарен синдром. Българска кардиология 2012; XVIII (2):28-35
15. С. Денчев, Ж. Чернева, Р. Иванова, М. Господинова. Роля на хипергликемията при пациенти със STEMI. Българска кардиология 2012– под печат.

Чуждестранни списания

1. Cherneva Zh., S. Denchev, R. Chereneva, 3 et al. Clinical significance of hyperglycaemia in Acute Coronary Syndrome patients. *Acute Cardiac Care* 2011;13(4):211-8.
2. Cherneva Zh., S. Denchev, M. Gospodinova, 3 et al. Inflammatory cytokines at admission--independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia. *Acute Cardiac Care*. 2012;14(1):13-9.