

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА
ВТОРА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“**

Д-Р ЖАНЕТА АТАНАСОВА ЯНЕВА

**ГЛИКЕМИЯ ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН
МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ – ПРОГНОСТИЧНО
ЗНАЧЕНИЕ И ВРЪЗКА С МЕТАБОЛИТНИ И
ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МАРКЕРИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“

Научен ръководител:

Доц. д-р Мила Бояджиева, д.м.

Научно жури:

Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, д.м.н.

Доц. д-р Невена Янкова Чакърлова, д.м.

Доц. д-р Катя Николова Тодорова, д.м.

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

Доц. д-р Дарина Кирилова Георгиева-Христова, д.м.

Варна, 2025 г.

Дисертационният труд съдържа 143 стандартни страници и е онагледен с 38 таблици, 28 фигури и 4 схеми. Библиографската справка съдържа 285 заглавия, от които 9 на кирилица и 276 на латиница. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 07.05.2025 г. от часа на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, ул. „Марин Дринов“ 55 и на интернет страницата на Университета (mu-varna.bg).

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Увод	7
II. Цел и задачи	9
III. Материали и методи	10
1. Участници в проучването	10
2. Клинични методи (валидно за II етап)	11
3. Лабораторни методи (валидно за II етап)	12
4. Статистически методи	13
IV. Резултати	14
1. I етап на проучването	14
1.1. Основни характеристики на пациентите в отделните групи	14
1.2. Оценка на тежестта на оИМИ	16
1.3. КГ при приемане съобразно тежест на оИМИ	17
1.4. Разпространение на фатален край и показатели съобразно изхода от оИМИ	17
1.5. Корелационен анализ на прКГ, тежестта на нефатален оИМИ и леталния изход с оценените клинично- лабораторни показатели	19
2. II етап на проучването	20
2.1. Основни характеристики на пациентите съобразно глицемичния статус	21
2.2. Показатели за тежест и изход от оИМИ съобразно глицемичния статус	24
2.3. Лабораторни показатели съобразно глицемичния статус	27
2.4. Показатели съобразно тежестта на оИМИ	34
2.5. Показатели съобразно изхода от оИМИ	40
2.6. Корелационен анализ на показателите за тежест и изход от оИМИ	44
2.7. Линеен регресионен анализ за прогнозиране на тежест на оИМИ	48
2.8. Логистичен регресионен анализ за прогнозиране на смъртен изход	48
2.9. Корелационен анализ на глицемичните показатели	49

2.10. Корелационен анализ на кортизол, инсулин, PGRN, TNF- α и съотношението PGRN/TNF- α	50
2.11. ROC анализ на кортизола, гликемичните индекси, прКГ и хроничния гликемичен контрол за развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ.	52
2.12. ROC анализ на тежест на оИМИ, кортизол, срКГ, отношение Neutro/Lympho, неутрофили и CRP за смъртен изход	53
V. Обсъждане	54
1. Разпространение на стресовата хипергликемия при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт	54
2. HbA1c-базирани гликемични индекси срещу кръвна глюкоза при приемане за оценка на стресовата хипергликемия	54
3. Фактори, асоциирани с тежестта на острия исхемичен мозъчен инсулт.	55
4. Фактори, асоциирани с гликемичния статус при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт.	58
5. Прогностично значение на гликемията при остър исхемичен мозъчен инсулт	61
6. Други фактори с прогностично значение при остър исхемичен мозъчен инсулт	65
VI. Изводи	71
VII. Приноси.	72
VIII. Заключение.	73
IX. Публичност	75
X. Научни проекти във връзка с дисертационния труд	76
Благодарности	76

Използвани съкращения

АХ	артериална хипертония
ГВ	гликемична вариабилност
ГР	гликемична разлика
ДАН	диастолично артериално налягане
ДКК	диференциална кръвна картина
ЗД	захарен диабет
ИБС	ишемична болест на сърцето
ИМИ	ишемичен мозъчен инсулт
ИСХ	индекс на стресова хипергликемия
КГ	кръвна глюкоза
мИСХ	модифициран индекс на стресова хипергликемия
НГ	нормогликемия
нТ2ЗД	новооткрит тип 2 захарен диабет
оИМИ	остър ишемичен мозъчен инсулт
ОИЛНБ	Отделение за интензивно лечение на нервни болести
ОЛОМИ	Отделение за лечение на остри мозъчни инсулти
ПГМ	продължително глюкозно мониториране
ПКК	пълна кръвна картина
прКГ	кръвна глюкоза при приемане
ПСБ	периферна съдова болест
РФ	рискови фактори
САН	систолично артериално налягане
срКГ	средна кръвна глюкоза
СН	сърдечна недостатъчност
СХ	стресова хипергликемия
Т2ЗД	тип 2 захарен диабет
ХОББ	хронична обструктивна белодробна болест
АLАТ	аланин аминотрансфераза
АSАТ	аспартат аминотрансфераза
Baso	базофили
CV	коефициент на вариация
CV 1–4	коефициент на вариация 1–4 ден на хоспитализацията
CV 2–4	коефициент на вариация 2–4 ден на хоспитализацията
CRP	С-реактивен протеин
Ео	еозинофили
Er	еритроцити

Hb	хемоглобин
HbA1c	гликиран хемоглобин
Hct	хематокрит
HDL-C	холестерол на липопротеините с висока плътност
LDL-C	холестерол на липопротеините с ниска плътност
Leu	левкоцити
Lympho	лимфоцити
Mono	моноцити
mRS	модифицирана скала на Ранкин
Neutro	неутрофили
NIHSS	скала за оценка на инсулт на Националните институти по здравеопазване
NIHSS 1	тежест на инсулта при постъпване в болница
NIHSS 2	тежест на инсулта при дехоспитализация
PGRN	програнулин
SD	стандартно отклонение
TC	общ холестерол
TG	триглицериди
TNF-α	тумор-некротичен фактор алфа
Tr	тромбоцити

I. УВОД

Мозъчносъдовата болест заема основно място сред социалнозначимите заболявания поради високата заболяемост, смъртност и тежка инвалидизация, наблюдавани във връзка с остър мозъчносъдов инцидент. Ишемичните мозъчни инсулти в световен мащаб са водеща причина за смъртност и дългосрочна нетрудоспособност, а България се нарежда на второ място в света по заболяемост и смъртност от мозъчен инсулт.

Гликемичният контрол е от изключително значение за пациентите с остър ишемичен мозъчен инсулт (оИМИ). Поддържането на глюкозните нива в определени граници играе важна роля както за протичането на инсулта, така и за клиничния и функционален изход от него.

Нивата на плазмена глюкоза са с висока степен на нестабилност и се влияят от много и разнообразни фактори – енергиен прием и разход, хормонални промени, придружаващи заболявания, прием на медикаменти и др. Всякакъв вид стрес за организма може да доведе до рязко повишаване на глюкозните нива. Това дава основание за дефиниране на понятието „стресова хипергликемия“ (СХ). Най-общо се касае за рязко повишаване на нивата на кръвна глюкоза (КГ) спрямо обичайните във връзка с острото състояние. Именно поради факта, че фоновата гликемия е важна за откриване на пациентите, изявяващи СХ, абсолютните нива на КГ изглеждат недостатъчно надеждни за тази цел. В тази връзка навлиза използването на базирани на гликирания хемоглобин (HbA1c) гликемични променливи, на които се възлагат големи надежди, че отчитайки обичайните нива на КГ, ще диференцират по-точно пациентите, проявяващи истинска СХ, от тези с лошо контролиран захарен диабет (ЗД) например.

Острият ишемичен мозъчен инсулт в качеството си на остро заболяване, поставящо организма в състояние на стрес, често е съпроводен от СХ, която може да окаже влияние върху протичането му и изхода от него. Дали обаче тя просто отразява по-голямата степен на тежест на инсулта, или се явява директен причинител на неблагоприятните последици, все още е обект на дискусии. Същевременно хипогликемията е изключително опасна за увредената от исхемията мозъчна тъкан и представлява сериозно предизвикателство в опитите за терапевтично овладяване на завишените глюкозни нива. В допълнение голямата вариабилност в нивата на КГ също изглежда, че оказва неблагоприятен ефект. Вземайки под внимание тези съображения, стриктното глюкозно мониториране е от решаващо значение за пациентите

с остър инсулт с оглед навременно долавяне и коригиране на отклоненията в глюкозните концентрации.

Предвид това, че е стресов хормон, кортизолът изглежда като потенциален маркер, който би дал представа за силата на стресовата реакция при остър инсулт и с това би помогнал за отдиференцирането на случаите на СХ. Наличните данни обаче за директен невротоксичен ефект на завишените кортизолови нива поставят въпроса дали кортизолът всъщност не е независимо свързан с неблагоприятния резултат при тези пациенти.

Интерес представлява серумният маркер програнулин (PGRN), който, макар основно асоцииран с невродегенеративните заболявания, литературни данни сочат, че би могъл да намери приложение за оценка на тежестта и прогнозата при остър инсулт. Нещо повече, по-нови източници спрягат маркера за адипокин и го свързват с инсулиновата резистентност и евентуално с патогенезата на тип 2 ЗД (Т2ЗД). Изключително любопитно е съпоставянето на нивата му при пациентите с оИМИ и различен гликемичен статус.

Кръвната глюкоза, в качеството си на модифицируем рисков фактор за мозъчен инсулт, който може да бъде терапевтично повлиян, поставя изискването да познаваме влиянието на абнормните глюкозни нива, последствията, с които са свързани те, и прогностичната сила, която носят. Разкриването на лабораторни параметри, асоциирани с КГ, би било от полза при определяне на рисковия профил на пациента, оценка на смъртния риск, както и за вземане на решение за терапевтично поведение. И не на последно място, идентифицирането на различни биомаркери с предиктивна стойност при остър инсулт би било от полза за по-точна оценка на прогнозата при тези пациенти, което е важно за подобряване на лечението и намаляване на степента на инвалидност.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

Да се потърси връзка между нивото на гликемия и изхода при пациенти с оИМИ, както и асоциация с метаболитни и възпалителни маркери.

Задачи:

- Да се оцени нивото на гликемия при хоспитализирани пациенти по повод оИМИ със и без T23Д чрез показатели за абсолютна и относителна гликемия и гликемична вариабилност (ГВ).
- Да се проведе сравнителна характеристика на някои клинични, гликемични, метаболитни и възпалителни показатели между групите с различен гликемичен статус, различен по тежест оИМИ и изход от хоспитализацията.
- Да се изследва връзката на тежестта на оИМИ и изхода от хоспитализация с някои клинични, гликемични, метаболитни и възпалителни показатели.
- Да се изследва връзката между гликемичните показатели и някои метаболитни и възпалителни маркери.
- Да се оцени дали HbA1c-базираните гликемични променливи са по-добри детерминанти на стресовата реакция в сравнение с абсолютната стойност на КГ при хоспитализация и да се оцени прогностичната им стойност.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Участници в проучването

I етап. Ретроспективно проучване на кохорта пациенти, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна по повод оИМИ за периода 05.2016 – 04.2017 год.

Включващи критерии – последователно хоспитализирани пациенти с оИМИ; възраст над 18 години.

Исключващи критерии – тип 1 захарен диабет.

От електронната система за регистриране на пациенти на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна извлякохме данни относно възраст, тежест на оИМИ при приемане, оценена по скалата за оценка на инсулт на Националните институти по здравеопаване (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) (Таблица 1), клиничен изход (преживял или починал), както и някои резултати от рутинно провежданите лабораторни параметри – КГ при приемане (прКГ), стойност на хематокрит и левкоцити, показатели от липиден профил и креатинин.

Таблица 1. Скала за оценка тежестта на ИМИ на NIHSS

Сбор от точки	Тежест на ИМИ
0	Липса на симптоми на ИМИ
1–4	Лек ИМИ
5–15	Умерен ИМИ
16–20	Умерен към тежък ИМИ
21–42	Тежък ИМИ

II етап. Срезово проучване на пациенти, хоспитализирани по повод оИМИ във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за периода 06.2021 – 05.2023 год., селектирани в първите 24 часа от хоспитализацията. Всички пациенти, включени в проучването, са с негативен резултат от проведен бърз антигенен тест за Covid-19.

Включващи критерии:

- Подписано информирано съгласие;
- Мъже и жени с оИМИ – анамнеза и клиника за оИМИ с давност по-малко от 24 часа от началото на симптомите; образно изследване на главен мозък КТ/МРТ до 12 часа от постъпването;
- Възраст над 18 години.

Исключващи критерии:

- Тип 1 захарен диабет;

- Хронично приложение на кортикостероидни препарати;
- Анемичен синдром, $Hb < 90 \text{ g/L}$;
- Провеждана хемотрансфузия в предходните 3 месеца;
- Краен стадий на бъбречна недостатъчност ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$);
- Бременност или кърмене.

2. Клинични методи (валидно за II етап)

2.1. Част от клиничните данни бяха взети от историята на заболяването – възраст, придружаващи заболявания и рискови фактори (РФ) за оИМИ, данни от физикалното изследване и неврологичния статус, тежест на оИМИ по NIHSS при приемане (NIHSS 1) и при дехоспитализация (NIHSS 2), болничен престой, клиничен изход (преживял, починал).

2.2. Анамнеза по данни на пациента, близките и/или наличната медицинска документация относно наличието на ЗД, неговата давност, провеждана терапия, както и относно антропометричните данни за известни ръст и тегло, с оглед приблизителна оценка на индекс на телесна маса.

2.3. Оценка на степента на инвалидизация след оИМИ (функционален изход) при дехоспитализация чрез модифицираната скала на Ранкин (mRS) (Таблица 2).

Таблица 2. Модифицирана скала на Ранкин (mRS)

Точки	Описание
0	Няма симптоми
1	Без значима инвалидизация въпреки симптомите, способен да извършва обичайните си задължения и дейности
2	Незначителни увреждания: невъзможност да извършва всички предишни дейности; но е в състояние да се грижи за себе си без асистент
3	Умерено увреждане: изискващ някаква помощ, но може да се движи без асистент
4	Умерено тежка инвалидност: не може да ходи без асистент и не може да се грижи за собствените си телесни нужди без асистент
5	Тежка инвалидност: прикован на легло, инконтинентен и изискващ постоянна сестринска грижа и внимание
6	Смърт

2.4. Като показатели за изход определихме тежестта на оИМИ при дехоспитализация (NIHSS 2), клиничния изход (преживял или починал), функционалния изход при дехоспитализация (mRS) и продължителността на болничен престой.

3. Лабораторни методи (валидно за II етап)

3.1. Част от лабораторните данни бяха взети от историята на заболяването – показатели, включени в стандартните изследвания при приемане на пациент с оИМИ в условията на спешност – пълна кръвна картина (ПКК), прКГ, липиден профил, урея, креатинин, чернодробни ензими, С-реактивен протеин (CRP).

3.2. В рамките на 24 ч. от хоспитализацията, независимо от времето на денонощието, бе взета кръвна проба за изследване на показателите HbA1c, кортизол, инсулин (при пациентите, които не провеждат лечение с инсулин или сулфонилуреен медикамент), PGRN и тумор-некротичен фактор алфа (TNF- α). Последните два показателя бяха включени впоследствие в проучването и по тази причина не са изследвани при всички пациенти.

3.3. Лабораторният анализ на изследваните показатели беше проведен в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

- HbA1c (%) – имуноанализ турбидиметрично инхибиране (TINIA) за хемолизирана цяла кръв (Cobas e 601, ROCHE). Определянето на HbA1c е стандартизирано съгласно протокол на DCCT/NGSP;
- Кортизол (nmol/l) – хемилуминисцентен имунологичен анализ с изотопно маркиране на антитела (ADVIA Centaur CP, Siemens);
- Инсулин (mU/l) – електро-хемилуминисцентен имунологичен тест „ECLIA“ (Cobas e 601, ROCHE);
- Програнулин (Human Progranulin/PGRN) – ELISA-метод (enzyme-linked immunosorbent assays) с готов тестов набор на Novus Biologicals (Bio-Techne). Изследванията са направени според протоколните изисквания на производителя. Методът отчита нивото на PGRN в серум, плазма и други телесни течности. Отчетохме серумните нива на PGRN в ng/ml.
- Тумор-некротичен фактор алфа (Human TNF- α) – ELISA-метод с готов тестов набор на R and D Systems (Bio-Techne). Изследванията са направени според протоколните изисквания на производителя. Методът отчита нивото на TNF- α в серум, плазма, клетъчни супернатанти. Отчетохме серумните нива на TNF- α в pg/ml.

3.4. Изследване на капилярна КГ на гладно в 3 последователни дни след деня на хоспитализацията с глюкомер (Free Style Optium Neo, Abbot) с цел изучаване на междудневната ГВ. На база на тези измервания са изчислени средно ниво на КГ на гладно (срКГ) и коефициент на вариация (CV) от 2-ри до 4-ти ден (CV 2-4), а отчитайки и прКГ, са изчислени CV от 1-ви до 4-ти ден (CV 1-4), както и разликата между максималната и минималната стойност на КГ (Δ КГ).

3.5. Изчисляване на HbA1c-базирани гликемични индекси, като показатели за СХ. Изчислена срКГ (mmol/L) = $(1.59 \times \text{HbA1c (\%)}) - 2.59$.

- Индекс на стресова хипергликемия (ИСХ) = $\text{прКГ (mmol/L)} / \text{изчислена срКГ (mmol/L)}$
- Модифициран ИСХ (мИСХ) = $\text{прКГ (mmol/L)} / \text{HbA1c (\%)}$
- Гликемична разлика (ГР) (mmol/L) = $\text{прКГ (mmol/L)} - \text{изчислена срКГ (mmol/L)}$

3.6. Изчисляване на съотношение Neutro/Lympho

3.7. Изчисляване на съотношение PGRN/TNF- α

4. Статистически методи

Данните са обработени с GraphPad Prism 7.03 (за I етап) и 8.3.0 (за II етап) за Windows, за някои от анализите бе използван IBM SPSS Statistics 26. При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0.05$ при доверителен интервал 95%.

Дескриптивна статистика: количествените променливи се описаха със средноаритметична стойност (стандартно отклонение) или медиана (интерквартилен диапазон), в някои случаи с минимална и максимална стойност; качествените променливи бяха описани чрез n (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението (в проценти); тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за проверка на нормалността на разпределението.

Методи за проверка на хипотези: Т-тест на Student за сравняване на средни величини от две независими извадки при нормално разпределение и тест на Mann-Whitney, когато няма нормално разпределение; хи-квадрат (χ^2) тест за сравняване на пропорции; еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA) за сравняване на средни величини от независими извадки при повече от две групи при нормално разпределение (posthoc тест на Sheffe) и тест на Kruskal-Wallis, когато няма нормално разпределение (posthoc тестове на Mann-Whitney с корекция на Bonferroni).

Корелационен анализ за оценка на силата на зависимостта между две променливи: корелационен коефициент на Pearson (r) за интервални или пропорционални променливи, при нормално разпределение и коефициент на рангова корелация на Spearman (rs) за ординални променливи и когато липсва нормалност на разпределението.

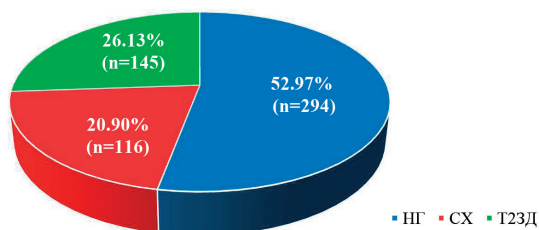
Множествен регресионен анализ за отчитане на влиянието на независими променливи върху дадена зависима променлива.

ROC анализ за изчисляване на чувствителност и специфичност на даден показател.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. I етап на проучването

Ретроспективното проучване включва кохорта от 555 пациенти с оИМИ на възраст от 25 год. до 98 год. (средна възраст 73.21 ± 11.0 год.) със сходен дял мъже и жени (48.47% спр. 51.53%, $p=0.31$). Съобразно нивото на прКГ и наличието на Т23Д разпределихме пациентите в 3 групи (Фиг.1) – с НГ (без известен ЗД с прКГ < 7.8 mmol/L), със СХ (без известен ЗД с прКГ ≥ 7.8 mmol/L) и с Т23Д (с изветен ЗД или с прКГ ≥ 11.1 mmol/L).



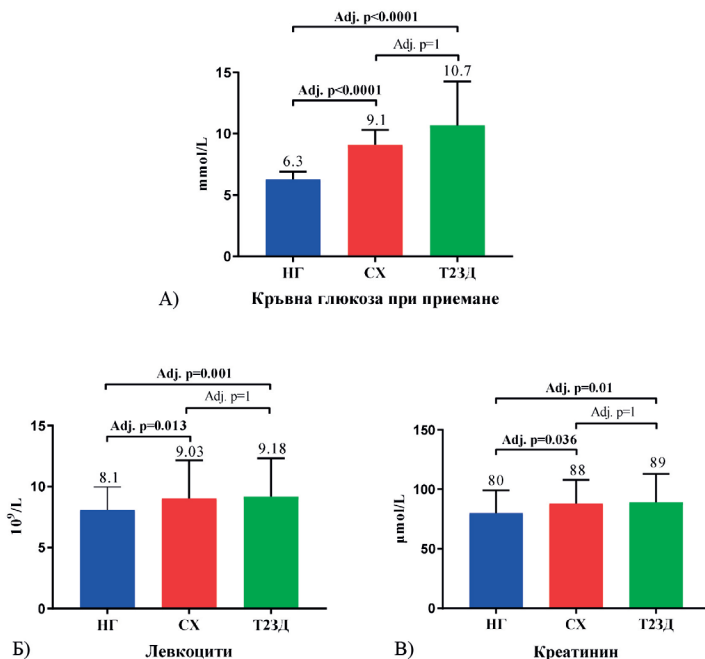
Фиг. 1. Разпределение на пациентите според нивото на прКГ и наличието на ЗД

1.1. Основни характеристики на пациентите в отделните групи

Оценихме някои основни клинично-лабораторни показатели, които биха имали връзка с гликемичния статус при оИМИ (Таблица 3). Очаквано наблюдавахме значима разлика между групите по отношение на прКГ ($p<0.0001$), имайки предвид, че това е основен показател за тяхното разграничаване. Последващият posthoc анализ демонстрира, че прКГ е достоверно по-ниска в групата с НГ спрямо тези със СХ и Т23Д (Фиг. 2 А). Допълнително сигнификантни различия установихме и по отношение на стойностите на левкоцитите ($p=0.0003$) и креатинина ($p=0.003$), които също показаха значимо по-ниски нива в групата с НГ спрямо останалите две групи (Фиг. 2 Б, В).

Таблица 3. Сравнителна характеристика на оценените клиничко-лабораторни показатели

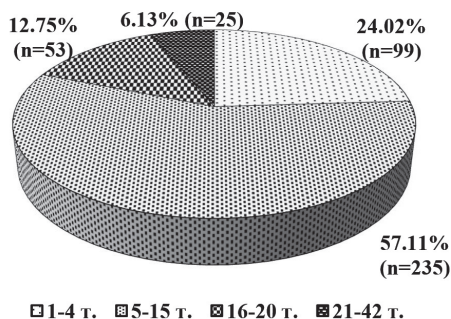
Променлива	Групи	НГ (n=294)	CX (n=116)	T23Д (n=145)	F/H, p value
Възраст год., median (IQR)		74 (66–83)	76 (67–82)	74 (66.5–79.5)	H=1.231 p=0.745
Мъже, n (%)		143 (48.64)	57 (49.14)	69 (47.59)	F=0.035, p=0.966
прКГ (mmol/L), median (IQR)		6.3 (5.7–6.9)	9.1 (8.05–14.25)	10.7 (8.3–10.3)	H=328.7 p<0.0001
Leu (10 ⁹ /l), median (IQR)		8.1 (6.33–9.96)	9.03 (7.42–12.15)	9.18 (7.06–12.32)	H=16.51 p=0.0003
Hct (L/L), median (IQR)		0.392 (0.356–0.429)	0.401 (0.364–0.436)	0.399 (0.364–0.439)	H=2.576 p=0.276
TC (mmol/L), median (IQR)		4.75 (4.07–5.51)	4.71 (3.92–5.59)	4.74 (3.7–5.83)	H=0.013 p=0.994
LDL-C (mmol/L), median (IQR)		2.8 (2.25–3.52)	2.8 (2.04–3.6)	2.79 (1.88–3.58)	H=0.917 p=0.632
HDL-C (mmol/L), median (IQR)		1.2 (1.0–1.46)	1.17 (0.95–1.49)	1.12 (0.88–1.38)	H=5.068 p=0.08
Креатинин (μmol/L), median (IQR)		80 (67–99)	88 (74–108)	89 (73–113)	H=11.55 p=0.003



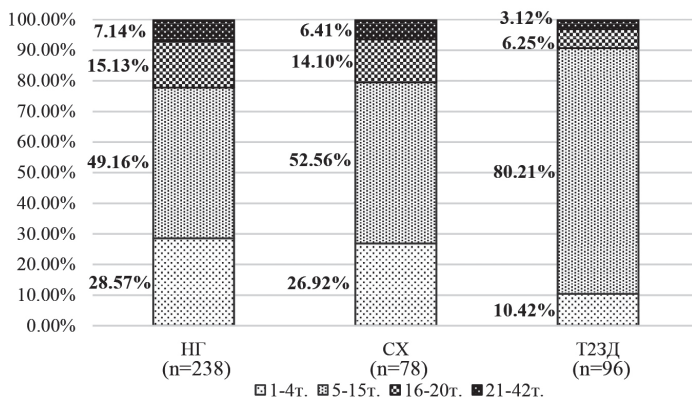
Фигура 2. Сравнителен анализ на прКГ (А), левкоцитите (Б) и креатинина (В) между групите

1.2. Оценка на тежестта на оИМИ

Оценихме тежестта на оИМИ при преживелите пациенти (n=412) и установихме, че делът на умерения по тежест оИМИ (5–15 т.) е значимо по-голям спрямо този на останалите степени на тежест на инсульта (спрямо: 1–4 т., $p < 0.0001$; 16–20 т., $p < 0.0001$; 21–42 т., $p < 0.0001$), като се наблюдава при над половината от случаите на нефатален оИМИ (57.11%) (Фиг. 3).



Фиг. 3. Разпределение според тежест на оИМИ при преживелите пациенти

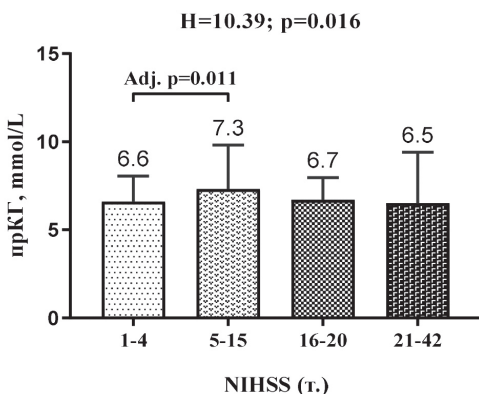


Фиг. 4. Разпределение на степените на тежест на оИМИ при преживелите пациенти в групите съобразно гликемичния статус

Допълнително анализирахме разпространението на различните степени на тежест на оИМИ при преживелите пациенти в групите с различен гликемичен статус (Фиг. 4). Установихме, че в групата с Т2ЗД делът на пациентите с умерен по тежест оИМИ (NIHSS 5–15 т.) е значимо по-голям спрямо този в останалите две групи (спрямо: НГ, $p < 0.0001$; СХ, $p = 0.0001$), за сметка на значимо по-малки дялове съответно на лек оИМИ (NIHSS 1–4 т.) (спрямо: НГ, $p = 0.0004$; СХ, $p = 0.005$) и умерен към тежък и тежък оИМИ взети заедно (NIHSS 16–42 т.) (спрямо: НГ, $p = 0.006$; СХ, $p = 0.038$).

1.3. КГ при приемане съобразно тежест на оИМИ

Установихме статистически значима разлика в нивото на прКГ между групите ($p = 0.016$) с различна тежест на оИМИ. Значимо по-високо бе нивото на прКГ при умерен по тежест нефатален инсулт спрямо лекия, като не наблюдавахме допълнителното ѝ покачване със задълбочаване тежестта на инсулта (Фиг. 5).

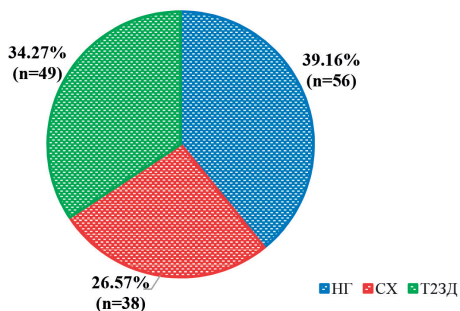


Фиг. 5. Сравнителен анализ на прКГ според тежест на оИМИ

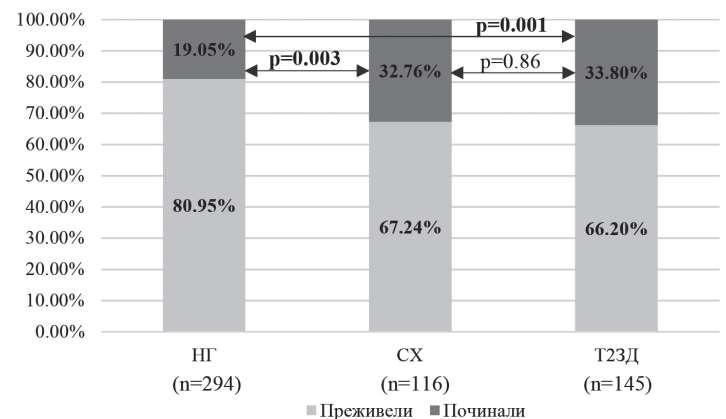
1.4. Разпространение на фатален край и показатели съобразно изхода от оИМИ

Летален изход наблюдавахме при 25.77% ($n = 143$) от пациентите в проучването. От разпределението съобразно гликемичния статус (Фиг.6) правят впечатление по-големите дялове на групите със СХ и Т2ЗД сред починалите пациенти за сметка на тази с НГ в сравнение с разпределението на групите в общата кохорта (Фиг. 1). По-очевидни са разликите при директно съпоставя-

не на дяловете на преживели и починали пациенти между групите с различен гликемичен статус (Фиг. 7). Установихме значима разлика в честотата на фатален край между пациентите със СХ и НГ ($p=0.003$), както и между тези с Т23Д и НГ ($p=0.001$), но не и между пациентите със СХ и Т23Д ($p=0.86$).



Фиг. 6. Разпределение на починалите пациенти съобразно гликемичния статус



Фиг. 7. Честота на фатален изход в групите с НГ, СХ и Т23Д

Сравнихме характеристиките на пациентите с фатален и благоприятен изход (Таблица 4) и установихме, че починалите пациенти са значимо по-възрастни в сравнение с преживелите оИМИ ($p<0.0001$) и демонстрират сигнификантно по-високи стойности на прКГ ($p=0.0001$), левкоцитен

брой ($p=0.027$) и креатинин ($p=0.035$). Същевременно те показват значимо по-ниски нива на общ холестерол ($p=0.001$) и LDL-C ($p=0.001$). Не наблюдавахме разлики по отношение на нивата на хематокрит и HDL-C.

Таблица 4. Сравнителна характеристика на пациентите с фатален и благоприятен изход

Групи Променлива	Преживели (n=412)	Починали (n=143)	U, p value
Възраст (год.), median (IQR)	73 (65–80)	79 (72–85)	U=19634, $p<0.0001$
прКГ (mmol/L), median (IQR)	7.0 (5.9–8.94)	7.9 (6.69–10.3)	U=23080, $p=0.0001$
Leu (109/l), median (IQR)	8.34 (6.74–10.42)	9.49 (6.93–12.83)	U=14777, $p=0.027$
Hct (L/L), median (IQR)	0.396 (0.363–0.432)	0.395 (0.354–0.445)	U=28767, $p=0.768$
TC (mmol/L), median (IQR)	4.8 (4.12–5.67)	4.42 (3.41–5.4)	U=17844, $p=0.001$
LDL-C (mmol/L), median (IQR)	2.88 (2.26–3.6)	2.61 (1.85–3.3)	U=19015, $p=0.001$
HDL-C (mmol/L), median (IQR)	1.18 (0.99–1.45)	1.16 (0.89–1.43)	U=19159, $p=0.293$
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$), median (IQR)	84 (68–100)	87 (74–116.8)	U=25723, $p=0.035$

Разгледахме различията в показателите, при които е налице значима разлика между преживели и починали пациенти, в групите с различен гликемичен статус. Значимо по-голяма възраст на починалите пациенти спрямо преживелите се потвърди и за трите групи (НГ, $U=3872$, $p<0.0001$; СХ, $U=1025$, $p=0.009$; Т2ЗД, $U=1658$, $p=0.003$). Тенденцията за по-ниски нива на общ холестерол и LDL-C на починалите пациенти бе налице и при трите групи, но статистическа значимост наблюдавахме за общия холестерол в групите с НГ ($U=3957$, $p=0.023$) и СХ ($U=548.5$, $p=0.002$), а при LDL-C – единствено в групата със СХ ($U=694.5$, $p=0.003$). По отношение на прКГ, нивото на левкоцитите и креатинина не установихме междугрупови различия.

1.5. Корелационен анализ на прКГ, тежестта на нефатален оИМИ и леталния изход с оценените клинично-лабораторни показатели

Наблюдавахме слаба положителна асоциация на прКГ с хематокрита ($r=0.086$; $p=0.043$), както и с левкоцитния брой ($r=0.121$; $p=0.007$). Допълнително установихме слаба отрицателна връзка на прКГ с възрастта на пациентите ($r=(-0.085)$; $p=0.046$) и с нивото на HDL-C ($r=(-0.14)$; $p=0.002$). Корелационният анализ на тежестта на нефатален оИМИ ни показва наличие на слаба позитивна зависимост с възрастта на пациентите ($r=0.14$; $p=0.004$), както и такава с броя на левкоцитите ($r=0.111$; $p=0.026$). Слабо

негативно свързана бе тежестта на нефатален оИМИ с нивото на HDL-C ($r=(-0.121)$; $p=0.019$). Положителна асоциация със слаба сила се установи между леталния изход, от една страна, и възрастта на пациентите ($r=0.256$; $p<0.0001$), левкоцитния брой ($r=0.156$; $p=0.001$) и нивото на креатинин ($r=0.125$; $p=0.003$) – от друга. Допълнително отчетохме слаба негативна зависимост с леталния край на общия ($r=(-0.156)$; $p=0.0004$) и LDL-C ($r=(-0.151)$; $p=0.001$) (Таблица 5).

Таблица 5. Корелационен анализ на прКГ, тежестта на нефатален оИМИ и леталния изход с клинични и биохимични показатели

	прКГ	NIHSS	Летален изход
Възраст	$r=(-0.085)$; $p=0.046$	$r=0.14$; $p=0.004$	$r=0.256$; $p<0.0001$
Leu	$r=0.121$; $p=0.007$	$r=0.111$; $p=0.026$	$r=0.156$; $p=0.001$
Hct	$r=0.086$; $p=0.043$	$r=(-0.095)$; $p=0.055$	$r=(-0.026)$; $p=0.535$
прКГ	---	$r=0.079$; $p=0.111$	$r=0.075$; $p=0.075$
TC	$r=0.071$; $p=0.107$	$r=0.002$; $p=0.963$	$r=(-0.156)$; $p=0.0004$
LDL-C	$r=0.023$; $p=0.612$	$r=0.041$; $p=0.424$	$r=(-0.151)$; $p=0.001$
HDL-C	$r=(-0.14)$; $p=0.002$	$r=(-0.121)$; $p=0.019$	$r=(-0.02)$; $p=0.652$
Креатинин	$r=0.076$; $p=0.075$	$r=(-0.044)$; $p=0.377$	$r=0.125$; $p=0.003$

2. II етап на проучването

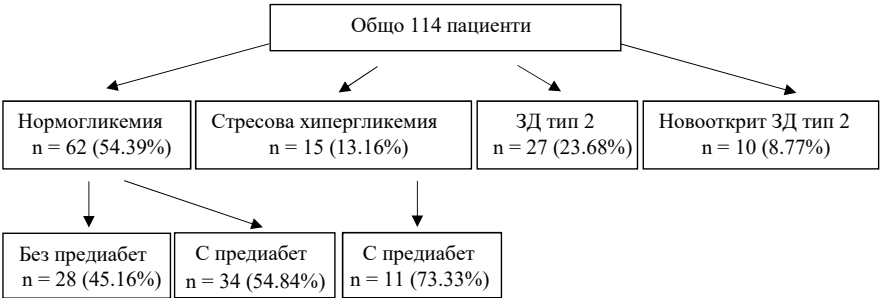
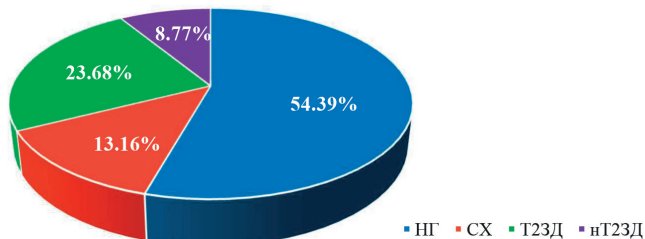


Схема 1. Разпределение на пациентите по групи съобразно гликемичния статус

Срезовото проучване обхваща кохорта от 114 пациенти с оИМИ на възраст от 43 год. до 93 год. (средна възраст 73.23 ± 11.15 год.), със съпоставим

дъл мъже ($n=54$; 47.37%) и жени ($n=60$; 52.63%) ($p=0.43$). Те бяха разпределени в 4 групи, съобразно нивото на прКГ и наличието на ЗД предвид стойността на HbA1c – с НГ (без известен ЗД с прКГ < 7.8 mmol/L и HbA1c $< 6.5\%$), със СХ (без известен ЗД с прКГ ≥ 7.8 mmol/L и HbA1c $< 6.5\%$), с известен Т2ЗД и с новооткрит Т2ЗД (нТ2ЗД) (с HbA1c $\geq 6.5\%$) (Схема 1, Фиг. 8).

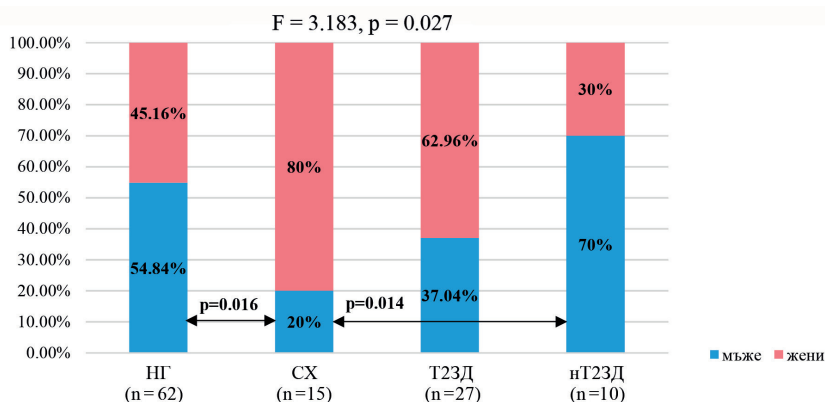


Фиг. 8. Разпространение (%) на НГ, СХ, Т2ЗД и нТ2ЗД

На база стойност на HbA1c между 5.7% и 6.4% установихме значителен дял на пациенти с предиабетно състояние в групите с НГ (54.84%) и със СХ (73.33%). Едва при 24.56% ($n=28/114$) от всички пациенти с оИМИ не се наблюдаваха отклонения в гликемичния статус. Според нивото на HbA1c при пациентите с известен Т2ЗД определихме дела на тези с добър ($\text{HbA1c} < 7.0\%$, $n=11$, 44%) и съответно с лош контрол на ЗД ($\text{HbA1c} > 7.0\%$, $n=14$, 56%). Според някои изследователи при пациенти с добре контролиран ЗД за СХ също може да се използва стойност на прКГ > 7.8 mmol/L. Такава отчетохме при 45.45% ($n=5$) от пациентите със Т2ЗД и HbA1c $< 7.0\%$. Хипогликемични събития наблюдавахме при трима пациенти, всички от групата с Т2ЗД – двама с добър контрол на ЗД и един с лош контрол. Летален изход бе регистриран при единия от тези пациенти от групата с добър контрол на ЗД. Поради ниската честота на хипогликемични събития, те не са допълнително анализирани.

2.1. Основни характеристики на пациентите съобразно гликемичния статус

Наблюдавахме значима разлика в половото разпределение ($p=0.027$) между групите с различен гликемичен статус, като се установи преобладаване на женския пол в групите със СХ и Т2ЗД, със значимо по-малък дял засегнати мъже в групата със СХ спрямо тези с НГ ($p=0.016$) и с нТ2ЗД ($p=0.014$) (Фиг. 9).



Фиг. 9. Сравнителен анализ на половото разпределение между групите

Не се установи разлика в средната възраст на пациентите в групите съобразно гликемичния статус ($p=0.487$). Възрастовото разпределение по декади в общата кохорта (Таблица 6) показва, че най-засегната е възрастта между 70-89 год., като 67.55% от участниците попадат в тази възрастова категория. Наблюдавахме значимо по-голям дял на пациентите ≥ 70 годишна възраст ($n=80/114$, 70.18%) спрямо дяла им под тази възраст ($n=34/114$, 29.82%) ($p<0.0001$).

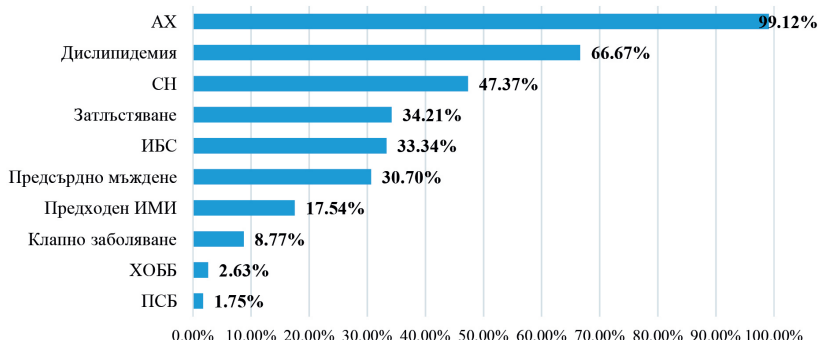
Таблица 6. Възрастово разпределение на пациентите с оИМИ

Възраст (год.)	НГ (n)	CX (n)	Т23Д (n)	нТ23Д (n)	Общо (n, %)
40–49	4	0	1	0	5 (4.38)
50–59	4	0	3	1	8 (7.02)
60–69	13	1	4	3	21 (18.42)
70–79	19	9	14	2	44 (38.6)
80–89	20	5	4	4	33 (28.95)
90–99	2	0	1	0	3 (2.63)
Всички	62	15	27	10	114 (100)

Анализирахме и половото разпределение по декади и установихме, че с напредване на възрастта прогресивно се увеличава дялът на засегнатите жени за сметка на този на мъжете. Отчетохме, че във възрастта < 70 години значимо повече са мъжете с оИМИ ($n=22/34$, 64.71%) спрямо жените ($n=12/34$, 35.29%) ($p=0.016$) и обратното – във възрастта ≥ 70 години значимо преобладава женският пол (мъже, $n=32/80$, 40%; жени, $n=48/80$, 60%) ($p=0.012$) (Таблица 7).

Таблица 7. Полово разпределение на пациентите с оИМИ по възрастови групи

Възраст (год.)	Мъже (п, %)	Жени (п, %)	Общо (п)
40–49	4 (80)	1 (20)	5
50–59	5 (62.5)	3 (37.5)	8
60–69	13 (61.9)	8 (38.1)	21
70–79	18 (40.91)	26 (59.09)	44
80–89	13 (39.39)	20 (60.61)	33
90–99	1 (33.33)	2 (66.67)	3
Всички	54	60	114



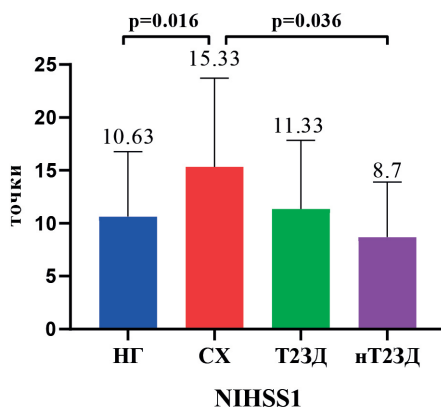
Фиг. 10. Честота на придружаващи заболявания в общата кохорта

Оценените придружаващи заболявания са именно РФ за оИМИ, освен наличието на ЗД. Не се установи значима разлика в тяхното разпространение в групите с различен гликемичен статус (артериална хипертония, АХ, $p=0.844$; дислипидемия, $p=0.824$; предсърдно мъждене, $p=0.769$; клапно заболяване, $p=0.066$; исхемична болест на сърцето, ИБС, $p=0.338$; хронична обструктивна белодробна болест, ХОББ, $p=0.835$; периферна съдова болест, ПСБ, $p=0.416$; предходен ИМИ, $p=0.227$; затлъстяване, $p=0.105$), като изключим сърдечната недостатъчност (СН) ($F=2.794$, $p=0.044$). Тя бе значимо по-застъпена в групата със СН (80%) спрямо останалите групи. Анализирахме честотата на РФ за оИМИ и в общата кохорта (Фиг. 10). Установихме, че почти всички от изследваните пациенти имат придружаваща АХ, при над 2/3 е налице дислипидемия, близо половината от пациентите са с придружаваща СН, а при около 1/3 се наблюдава затлъстяване, ИБС или предсърдно мъждене. С по-ниска честота са съответно предходен ИМИ (17.54%), клапно заболяване (8.77%), ХОББ (2.63%) и ПСБ (1.75%).

2.2. Показатели за тежест и изход от оИМИ съобразно гликемичния статус (Таблица 8)

Таблица 8. Показатели за тежест и изход от оИМИ по групи според гликемичния статус

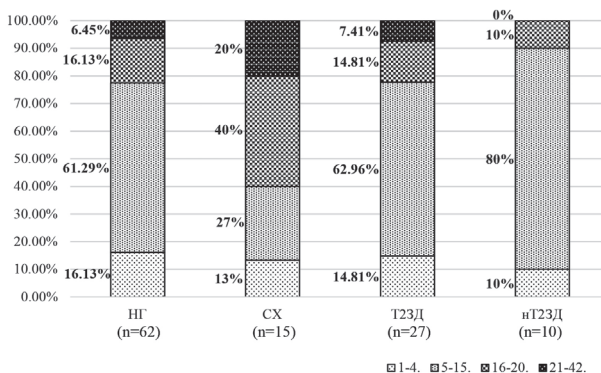
Групи Променлива	НГ (n=62)	СХ (n=15)	Т23Д (n=27)	нТ23Д (n=10)	F/H, p value
NIHSS 1 (т.), mean (SD)	10.63±6.12	15.33±8.39	11.33±6.51	8.7±5.21	F=2.69 p=0.0497
NIHSS 2 (т.), median (IQR)	6 (3–10.25)	5 (1.75–14.75)	5 (3–8)	3.5 (3–4.75)	H=1.6 p=0.66
mRS (т.), median (IQR)	3 (1–4)	6 (3–6)	3 (1–5)	1 (1–5)	H=7.312 p=0.063
Летален изход, n (%)	12 (19.35)	8 (53.33)	6 (22.22)	2 (20)	F=2.693 p=0.0496
Болничен престой (дни), median (IQR)	5 (4.0–8.25)	8 (4–13)	5 (4–7)	5 (4–10)	H=1.454 p=0.693



Фиг. 11. Сравнителен анализ на тежестта на оИМИ при приемане между групите

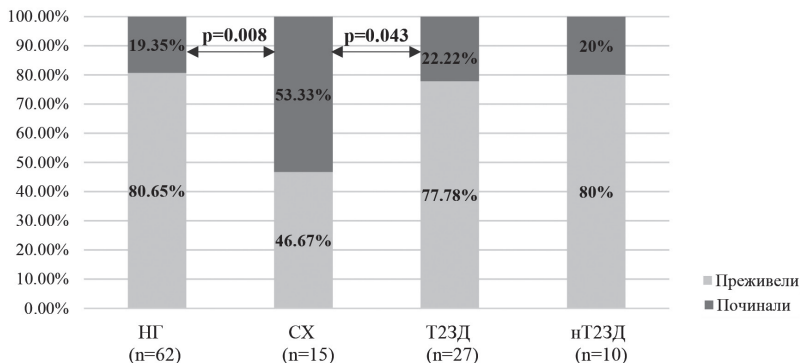
Наблюдавахме значима разлика между групите по отношение на тежестта на оИМИ при постъпване ($p=0.0497$), като сигнификантно по-голяма бе тя в групата със СХ спрямо тези с НГ и нТ23Д (Фиг. 11). Разпределението на степените на тежест на оИМИ между групите с различен

гликемичен статус (Фиг. 12) показва, че при пациентите със СХ се наблюдава значимо по-малък дял на умерен по тежест оИМИ (NIHSS 5-15т) (спрямо: НГ, $\chi^2=5.655$, $p=0.017$; Т23Д, $\chi^2=4.869$, $p=0.027$; нТ23Д, $\chi^2=6.48$, $p=0.011$), както и значимо по-голям дял на умерен към тежък и тежък оИМИ (NIHSS 16-42т) (спрямо: НГ, $\chi^2=7.969$, $p=0.005$; Т23Д, $\chi^2=5.852$, $p=0.016$; нТ23Д, $\chi^2=6.0$, $p=0.014$).



Фиг. 12. Разпределение на пациентите по тежест на оИМИ в групите с различен гликемичен статус

Гранична значимост се забелязва по отношение на функционалния резултат ($p=0.063$), с медиана отново най-висока в групата със СХ. И макар и без сигнификантност прави впечатление най-продължителен болничен престой също в групата със СХ (Таблица 8).



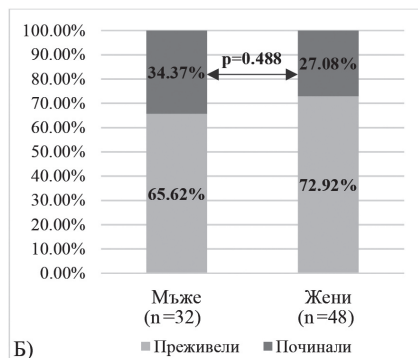
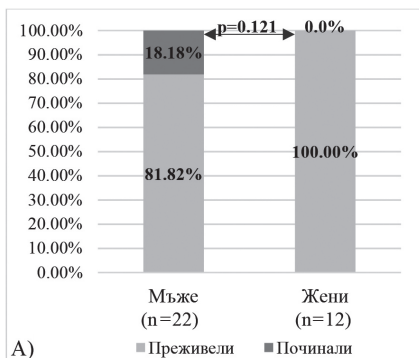
Фиг. 13. Разпределение съобразно изхода от оИМИ в групите с различен гликемичен статус

Допълнително установихме достоверна разлика в честотата на летален изход между групите с различен гликемичен статус ($p=0.0496$) (Таблица 8), като тази разлика отново е за сметка на групата със СХ. Със засягане на над половината от пациентите в групата делът на починалите пациенти със СХ е сигнификантно по-голям спрямо тези в групите с НГ ($p=0.008$) и Т2ЗД ($p=0.043$) (Фиг. 13).

Подобно на възрастовото разпределение по декади в общата кохорта, най-голяма смъртност регистрирахме при хората на възраст между 70-89 год. (Таблица 9), като значимо по-голям бе делът на пациентите с фатален край на възраст ≥ 70 години ($n=24/28$, 85.71%) спрямо тези < 70 години ($n=4/28$, 14.29%) ($p<0.0001$).

Таблица 9. Възрастово разпределение при починалите пациенти с оИМИ

Възраст (год.)	НГ (n)	СХ (n)	Т2ЗД (n)	нТ2ЗД (n)	Общо (n, %)
40–49	0	0	0	0	0 (0)
50–59	0	0	0	0	0 (0)
60–69	4	0	0	0	4 (14.29)
70–79	3	3	5	0	11 (39.28)
80–89	5	5	0	2	12 (42.86)
90–99	0	0	1	0	1 (3.57)
Всички	12	8	6	2	28 (100)



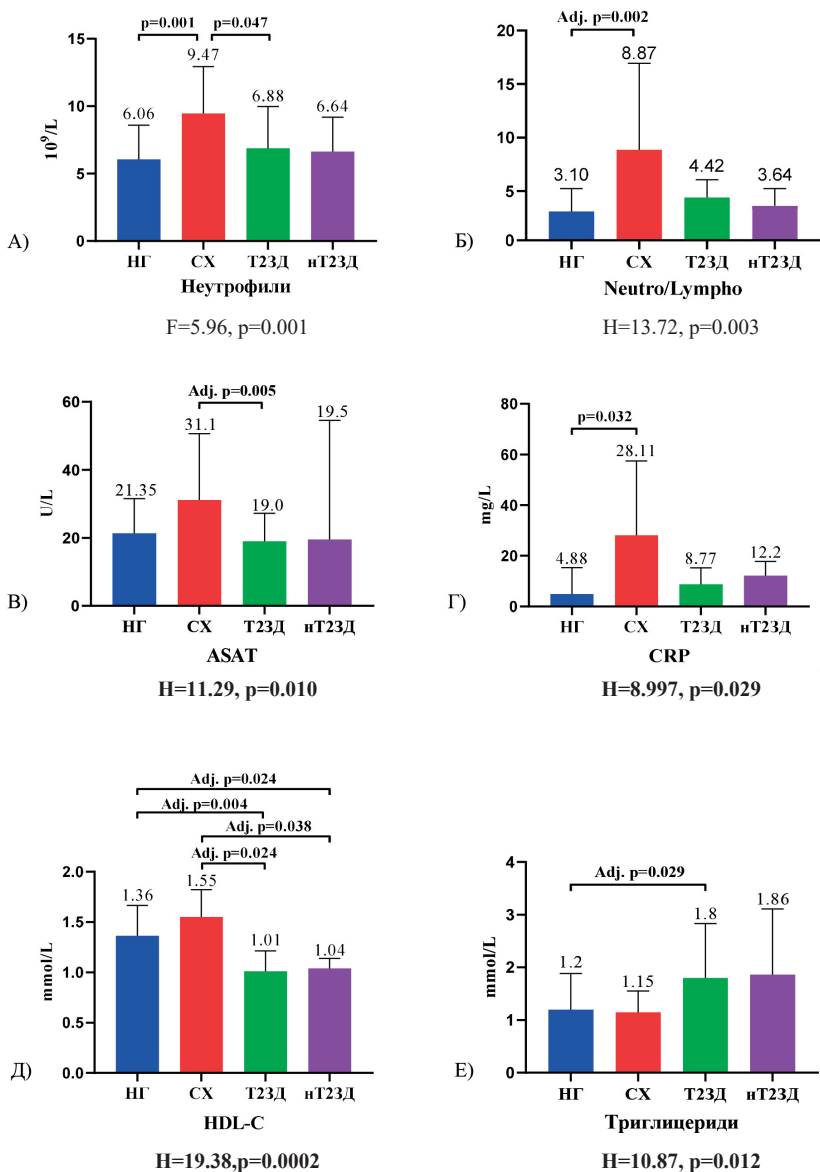
Фиг. 14. Разпределение съобразно изхода от оИМИ при мъже и жени <70 -годишна възраст (А) и ≥ 70 -годишна възраст (Б)

Анализът на половото разпределение при починалите пациенти ($n=28$) не отчете полови разлики, макар лекия превес на мъжкия пол (мъже, $n=15$, 53.57%; жени, $n=13$, 46.43%; $p=0.59$). В допълнение разгледахме смъртността при двата пола поотделно във възрастта под и над 70 години (Фиг. 14 А, Б), като не установихме сигнификантна разлика между дела на починалите мъже спрямо тези на починалите жени в нито една от двете възрастови групи (< 70 години – мъже, $n=4/22$, 18.18%; жени, $n=0/12$, 0%; $p=0.121$; ≥ 70 години – мъже, $n=11/32$, 34.37%; жени, $n=13/48$, 27.08%; $p=0.488$).

2.3. Лабораторни показатели съобразно гликемичния статус

2.3.1. Основни лабораторни показатели при пациенти с ОИМИ съобразно гликемичния статус

По отношение на показателите на ПКК за разлика от I етап на проучването, където наблюдавахме достоверна разлика в нивото на левкоцитите, във II етап това не се потвърди ($p=0.128$), макар да отчетохме по-високи стойности в левкоцитния брой в групата със СХ. Установихме обаче значими разлики в нивата на неутрофилите ($p=0.001$), които бяха сигнификантно повече в групата със СХ спрямо тези с НГ и Т23Д (Фиг. 15 А). Въпреки че нивото на лимфоцитите бе значително по-ниско в групата със СХ в сравнение с останалите групи, сигнификантна разлика не бе регистрирана ($p=0.118$). За сметка на това отношението Neutro/Lympho показва значима разлика между групите с различен гликемичен статус ($p=0.003$), като достоверно по-високо бе нивото му в групата със СХ спрямо тази с НГ (Фиг. 15 Б). От стандартните биохимични изследвания наблюдавахме значима разлика в нивото на ASAT ($p=0.010$), като и тук най-високи стойности регистрирахме в групата със СХ, достоверно надхвърлящи тези при Т23Д (Фиг. 15 В). Подобно на неутрофилите и отношението Neutro/Lympho, възпалителният маркер CRP също показва значими разлики в стойността си между групите ($p=0.029$) с най-високи нива в групата със СХ, сигнификантно надвишаващи тези в контролната група с НГ (Фиг. 15 Г). При показателите на липидния профил установихме значими разлики между групите по отношение на нивата на HDL-C ($p=0.0002$) и TG ($p=0.012$). Подгруповият анализ (Фиг. 15 Д) отчете значимо по-високи нива на HDL-C в групите с НГ и СХ спрямо тези с известен и новооткрит Т23Д. По отношение на TG, противоположно на HDL-C, стойностите са по-високи в групите с известен и новооткрит Т23Д спрямо тези с НГ и СХ, като разликите са достоверни по отношение на групата с известен Т23Д спрямо тази с НГ (Фиг. 15 Е).



Фиг. 15. Сравнителен анализ на стойността на неутрофилите (А), отношението Neutro/Lympho (Б), ASAT (В), CRP (Г), HDL-C (Д) и триглицеридите (Е) между групите

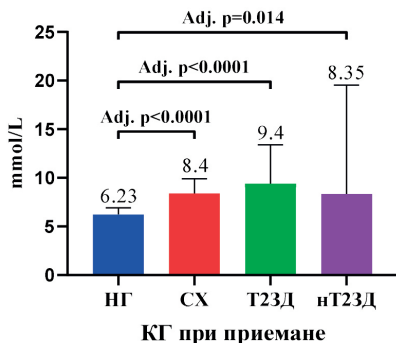
2.3.2. Гликемични и хормонални показатели съобразно гликемичния статус (Таблица 10)

Таблица 10. Сравнителна характеристика на изследваните гликемични и хормонални показатели по групи според гликемичния статус

Групи Променлива	НГ (n=62)	СХ (n=15)	T23Д (n=27)	нT23Д (n=10)	F/H, p value
прКГ (mmol/L), median (IQR)	6.23 (5.7–6.9)	8.4 (7.9–9.9)	9.4 (7.2–13.4)	8.35 (5.32–19.55)	H=43.43, p<0.0001
КГ2 (mmol/L), mean (SD)	6.15±1.32	6.72±1.53	9.49±4.31	10.03±5.06	F=12.041, p<0.0001
КГ3 (mmol/L), mean (SD)	5.88±1.31	6.25±1.46	9.45±2.79	8.72±2.33	F=22.948, p<0.0001
КГ4 (mmol/L), mean (SD)	5.72±0.92	5.93±0.67	8.63±2.84	8.51±2.24	F=17.442, p<0.0001
срКГ (mmol/L), mean (SD)	5.98±1.03	6.7±1.29	9.28±2.74	9.01±2.97	F=24.588, p<0.0001
CV 1–4 (%), median (IQR)	9.99 (6.75–15.66)	22.87 (16.66–30.54)	24.25 (12.01–39.09)	16.89 (13.91–33.77)	H=31.17, p<0.0001
CV 2–4 (%), median (IQR)	8.2 (5.02–13.76)	9.42 (6.06–17.95)	14.8 (7.77–23.35)	10.51 (6.02–16.47)	H=9.0, p=0.029
ΔКГ (mmol/L), median (IQR)	1.2 (0.8–2.0)	3.2 (2.24–4.65)	4.22 (2.2–8.5)	2.9 (2.17–11.23)	H=43.1, p<0.0001
HbA1c (%), median (IQR)	5.74 (5.32–5.99)	6 (5.55–6.13)	7.21 (6.26–8.92)	7.1 (6.83–10.61)	H=49.13, p<0.0001
ИСХ, median (IQR)	0.96 (0.87–1.05)	1.31 (1.14–1.4)	0.95 (0.8–1.28)	0.96 (0.65–1.28)	H=20.77, p=0.0001
мИСХ, median (IQR)	1.1 (0.99–1.18)	1.46 (1.33–1.65)	1.2 (0.98–1.67)	1.18 (0.79–1.77)	H=24.56, p<0.0001
ГР (mmol/L), median (IQR)	(–0.26) ((–0.82)–0.3)	1.89 (1.0–2.95)	(–0.48) ((–2.2)–2.97)	(–0.31) ((–2.82)–4.72)	H=18.58, p=0.0003
Кортизол (nmol/L), mean (SD)	701.7±380.8	1039±668	630.7±305.1	615.9±271.6	F=3.761, p=0.013
Инсулин (μIU/mL), median (IQR)	9.48 (5.12–21.45)	13.8 (9.6–19.1)	10 (7.92–14.55)	15.55 (10.08–22.28)	H=3.5, p=0.321

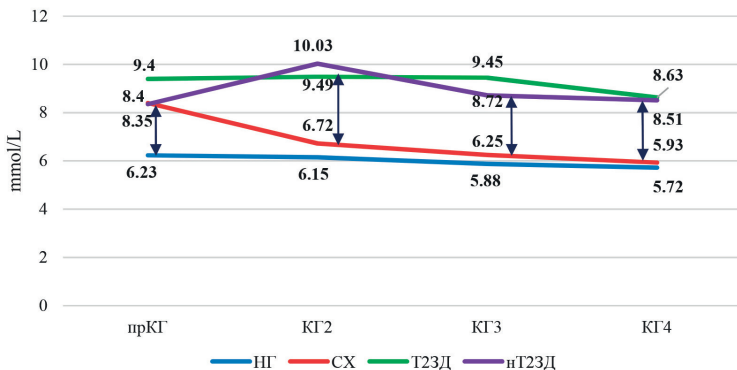
Очаквано гликемичните показатели демонстрираха значими разлики между групите, като стойностите на прКГ, капилярната КГ измерена сутрин на гладно в следващите три дни от хоспитализацията (КГ2, КГ3, КГ4), срКГ на гладно, показателите за вариабилност на глюкозата, а също и HbA1c видимо доминираха в групата с T23Д. Интересно обаче, HbA1c-базираните гликемични индекси показаха друга закономерност, а именно най-високи нива в групата със СХ.

При приемане нивото на КГ в групата с НГ, с право възприемана за контролна, показва значимо по-ниски нива спрямо останалите три групи (Фиг. 16).



Фиг. 16. Сравнителен анализ на стойността на прКГ между групите

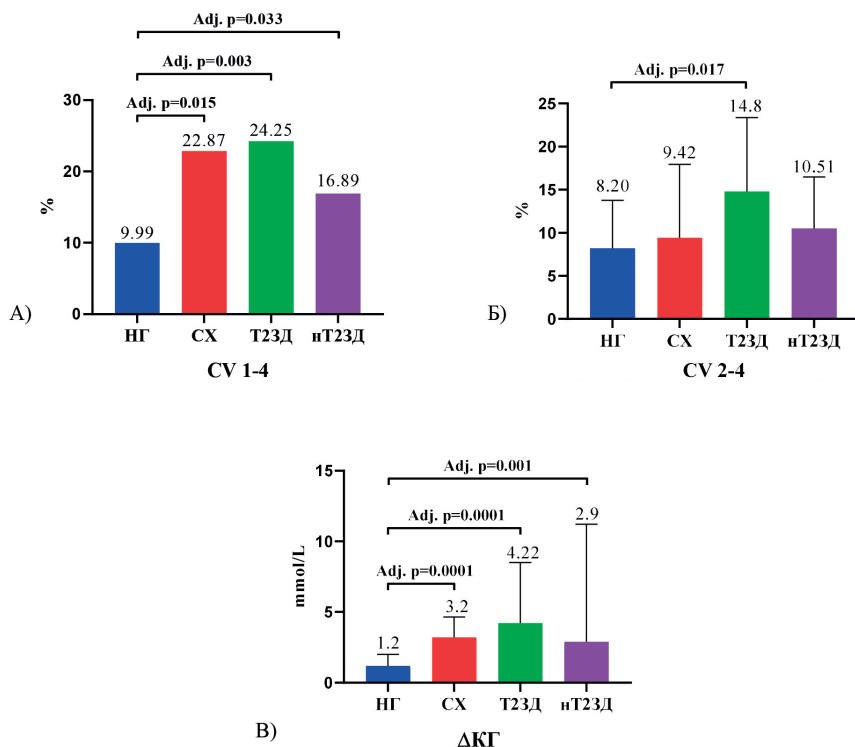
На Фиг. 17 е изобразена динамиката в нивата на КГ в първите четири дни от хоспитализацията в различните групи.



Фиг. 17. Динамика в нивата на КГ в различните групи

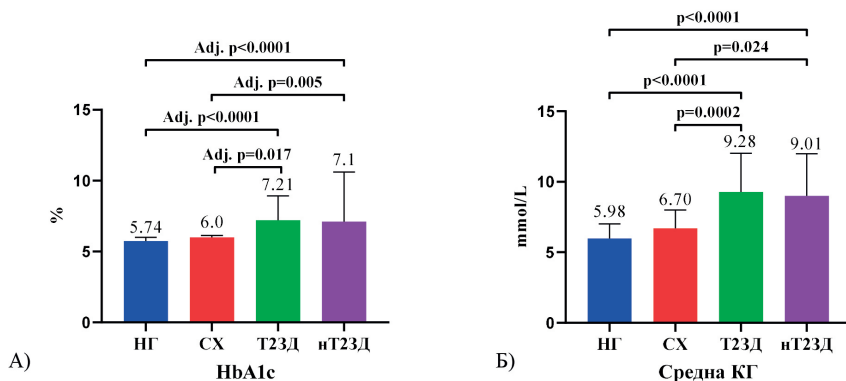
Изключително показателни са промените в нивата на КГ в групата със СХ. Там наблюдаваме завишени стойности на прКГ, сходни с тези в групите с Т23Д (Adj. $p=1$) и нТ23Д (Adj. $p=0.779$), но значимо по-високи от стойностите ѝ в групата с НГ (Adj. $p<0.0001$). В следващите дни единствено в групата със СХ отчитаме спадане на нивата на КГ до такива, сходни с

тези в групата с НГ (КГ2, $p=0.927$; КГ3, $p=0.931$; КГ4, $p=0.988$), но значително по-ниски от КГ в групите с Т23Д (КГ2, $p=0.035$; КГ3, $p<0.0001$; КГ4, $p=0.002$) и нТ23Д (КГ2, $p=0.048$; КГ3, $p=0.025$; КГ4, $p=0.037$). Тази динамика се отразява в показателя CV 1–4 ден на хоспитализацията, където не само групите със ЗД, но и тази със СХ демонстрират значително по-голяма вариабилност в нивата на КГ спрямо групата с НГ (Фиг. 18 А). Аналогично, разликата между максималната и минималната измерена стойност на КГ бе значително по-голяма в групите със ЗД и в тази със СХ спрямо групата с НГ (Фиг. 18 В). Оставяйки настрана деня на постъпване в болницата, свързан с най-голям стрес, наблюдаваме сигнификантно по-голяма ГВ единствено в групата с известен Т23Д спрямо тази с НГ (Фиг. 18 Б).



Фиг. 18. Сравнителен анализ на стойностите на CV 1-4 (А), CV 2-4 (Б) и ΔКГ (В) между групите

Логично, предвид това, че е маркер за поставяне на диагноза и контрол на заболяването, HbA1c показва сигнификантно по-високи стойности в групите с известен и новооткрит T23Д спрямо тези без такъв (Фиг. 19 А). Подобно на средната стойност на КГ за последните три месеца в лицето на HbA1c, нивото на срКГ на гладно в хода на хоспитализацията показва сходна тенденция, а именно значимо по-високи стойности в групите с известен и новооткрит T23Д спрямо тези без диабет (Фиг. 19 Б).

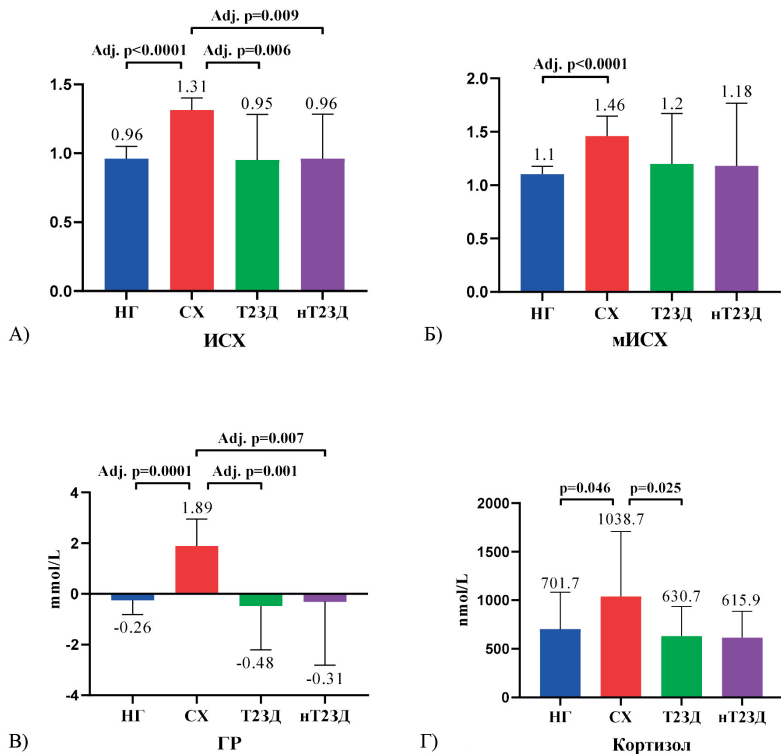


Фиг. 19. Сравнителен анализ на стойността на HbA1c (А) и на срКГ (Б) между групите

Изключително интересни бяха наблюденията ни по отношение на базираните на HbA1c гликемични индекси, всички от които показаха значими разлики между групите (ИСХ, $p=0.0001$; мИСХ, $p<0.0001$; ГР, $p=0.0003$). Като маркери за остро настъпила стресова хипергликемия, подобно на тежестта на оИМИ при приемане, те демонстрираха сигнификантно по-високи нива именно в групата със СХ спрямо останалите групи (Фиг. 20 А, Б, В).

Що се отнася до серумния кортизол, също установихме достоверни различия в неговите нива между отделните групи ($p=0.013$). Като стресов хормон, аналогично на гликемичните индекси и тежестта на оИМИ при приемане, стойностите му бяха значимо по-високи в групата със СХ спрямо контролната група с НГ и тази с T23Д (Фиг. 20 Г). Не отчетохме достоверни разлики в нивата на инсулин между групите с различен гликемичен статус ($p=0.321$).

Проверихме дали е налична полова разлика при нашите пациенти по отношение на гликемичните и хормонални показатели и наблюдавахме единствено значимо по-високи нива на кортизол при жените спрямо мъжете (мъже 632.9 ± 320.9 , жени 803.4 ± 484.7 , $t=2.183$, $p=0.031$).



Фиг. 20. Сравнителен анализ на стойността на отделните HbA1c-базирани гликемични индекси – ИСХ (А), МИСХ (Б), ГР (В) и на кортизола (Г) между групите

2.3.3. Програгулин и TNF-α съобразно гликемичния статус

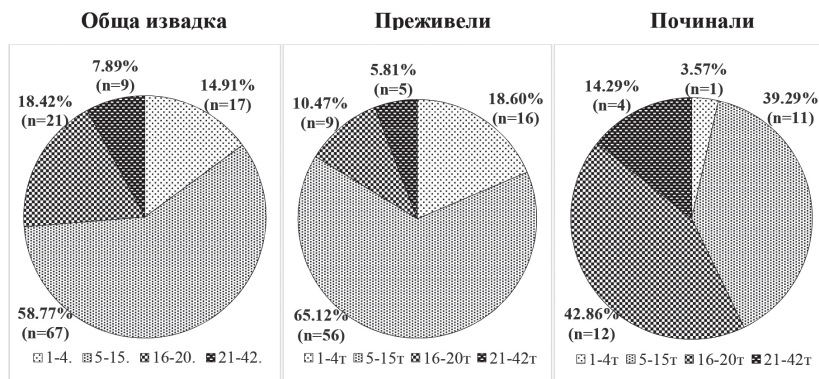
Таблица 11. Сравнителна характеристика на нивата на PGRN, TNF-α и отношението PGRN/TNF-α

Групи	НГ (n=26)	CX (n=9)	T23D (n=14)	nT23D (n=6)	F/H, p value
Променлива					
PGRN (ng/mL), median (IQR)	29.04 (23.31–33.86)	36.74 (23.51–43.91)	29.55 (23.35–44.8)	30.77 (21.97–42.69)	H=1.993, p=0.574
TNF-α (pg/mL), mean (SD)	29.68±25.93	42.56±65.43	24.39±13.44	26.23±11.46	F=0.612, p=0.61
PGRN/TNF-α, mean (SD)	1.32±0.69	1.83±1.27	1.77±0.96	1.45±0.77	F=1.217, p=0.313

Маркерите PGRN и TNF- α , както и тяхното отношение също демонстрираха най-високи нива в групата със СХ, макар разликите между групите да не са статистически значими (Таблица 11). По отношение на половото разпределение не наблюдавахме сигнификантни разлики в съответните показатели (PGRN, $p=0.39$; TNF- α , $p=0.313$; PGRN/TNF- α , $p=0.133$).

2.4. Показатели съобразно тежестта на оИМИ

Оценихме тежестта на оИМИ при приемане според NIHSS, както в общата кохорта, така и в зависимост от изхода от хоспитализацията (Фиг. 21).



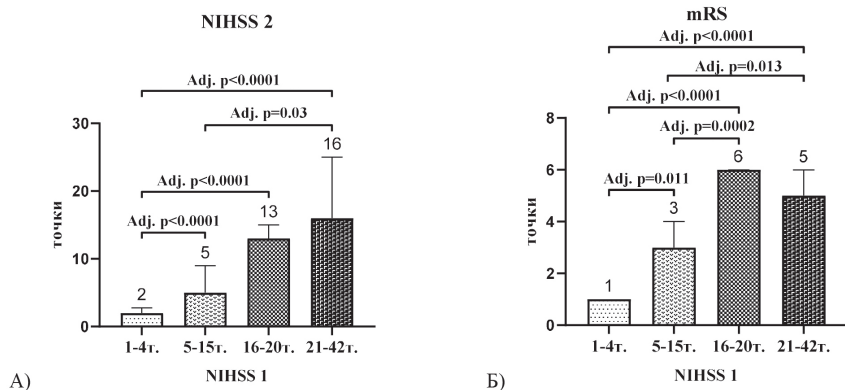
Фиг. 21. Разпределение на пациентите по тежест на оИМИ в общата извадка и съобразно изхода от хоспитализацията

В общата извадка, както и в групата на преживелите пациенти, наблюдавахме сходно разпределение на различните степени на тежест на оИМИ (1–4 т., $p=0.487$; 5–15 т., $p=0.362$; 16–20 т., $p=0.12$; 21–42 т., $p=0.569$) с преобладаване на случаите с умерен по тежест инсулт (58.77% и 65.12% съответно). В групата на починалите пациенти обаче се установи сходна честота на умерен и умерен към тежък оИМИ (39.29% и 42.86% съответно, $p=0.788$), като делът на умерения по тежест оИМИ се оказва значимо по-малък спрямо този в групата на преживелите пациенти ($\chi^2=5.765$, $p=0.016$), а делът на умерения към тежък оИМИ – сигнификантно по-голям спрямо този в общата извадка ($\chi^2=7.474$, $p=0.006$) и в групата на преживелите ($\chi^2=14.614$, $p=0.0001$). Допълнително при пациентите с летален изход наблюдавахме по-голям дял на тежък оИМИ и най-малък такъв на лекия по тежест оИМИ спрямо преживелите (1–4 т., $p=0.053$; 21–42 т., $p=0.15$) и общата извадка (1–4 т., $p=0.487$; 21–42 т., $p=0.569$), макар да не се достигна статистическа значимост.

2.4.1. Основни характеристики на пациентите съобразно тежестта на оИМИ (Таблица 12)

Таблица 12. Основни характеристики на пациентите съобразно тежестта на оИМИ

Групи Променлива	NIHSS 1–4 т. (n=17)	NIHSS 5–15 т. (n=67)	NIHSS 16–20 т. (n=21)	NIHSS 21–42 т. (n=9)	F/H, p value
Пол (мъже), n (%)	7 (41.18)	32 (47.76)	9 (42.86)	1 (11.11)	F=2.339, p=0.077
Възраст (год.), median (IQR)	74 (63–77)	75 (67–81)	75 (70.5–85)	82 (71.5–85.5)	H=4.798, p=0.187
mRS (т.), median (IQR)	1 (1–1)	3 (1–4)	6 (4–6)	5 (4–6)	H=42.787, p<0.0001
NIHSS 2 (т.), median (IQR)	2 (1–2.75)	5 (4–9)	13 (6–15)	16 (13–25)	H=44.259, p<0.0001
Болн. престой (дни), median (IQR)	4 (4–5)	5 (4–9)	7 (9.5)	10 (2–15)	H=6.202, p=0.102



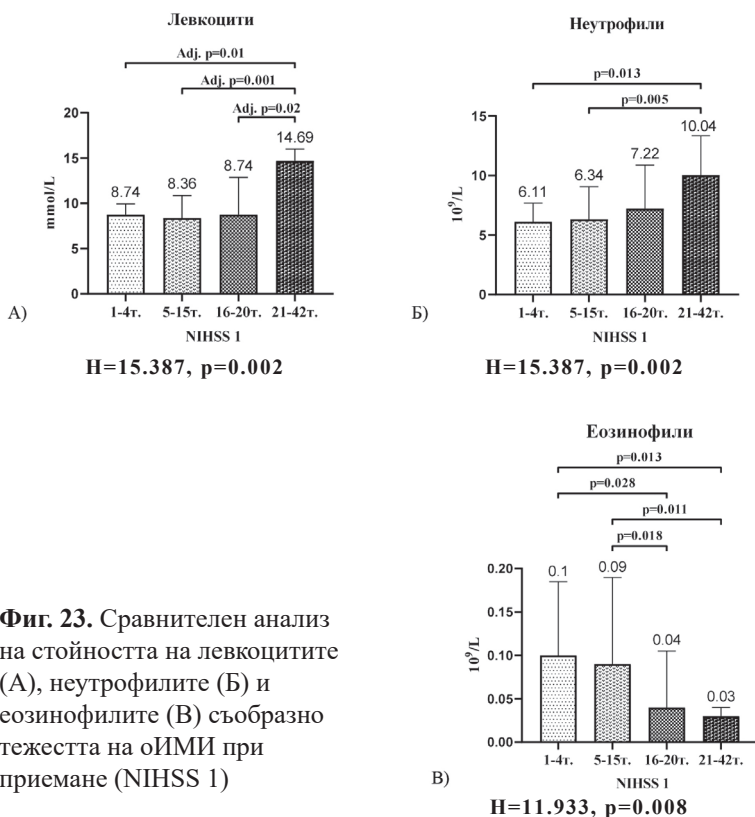
Фиг. 22. Сравнителен анализ на тежестта на оИМИ при дехоспитализация (NIHSS 2) (А) и на функционалния резултат на пациентите при дехоспитализация (mRS) (Б) съобразно тежестта на оИМИ при приемане (NIHSS 1)

Наблюдавахме нарастване във възрастта на пациентите с увеличаване на тежестта на оИМИ, както и по-продължителен болничен престой, макар разликите да не са сигнификантни. Гранична значимост бе налице по отношение на половото разпределение между различните степени на тежест на инсульта, като по-голям бе дялът на женския пол, значително надвишаващ този на мъжкия, по-специално в групата с тежък оИМИ. Статистически значими бяха раз-

ликите по отношение на функционалния резултат ($p < 0.0001$) и тежестта на оИМИ при дехоспитализация ($p < 0.0001$), като също бе налице прогресивно нарастване с увеличаване тежестта на оИМИ при приемане. Подгруповият анализ показва, че значима разлика в разпределението не се установява единствено между двете най-високи степени на тежест на оИМИ (Фиг. 22).

2.4.2. Основни лабораторни показатели съобразно тежестта на оИМИ

От показателите на кръвната картина значими бяха различията по отношение на броя на левкоцитите като цяло ($p = 0.002$) и в частност в този на неутрофилите ($p = 0.003$) и еозинофилите ($p = 0.008$). Подгруповият анализ установи значимо по-високи нива на левкоцити в групата с тежък оИМИ спрямо по-ниските степени на тежест на инсульта (Фиг. 23 А), а броят на неутрофилите в групата с тежък оИМИ значимо надхвърляше този в групите с лек и умерен оИМИ (Фиг. 23 Б).



Фиг. 23. Сравнителен анализ на стойността на левкоцитите (А), неутрофилите (Б) и еозинофилите (В) съобразно тежестта на оИМИ при приемане (NIHSS I)

Обратно, регистрирахме понижение в броя на еозинофилите с нарастване тежестта на инсулта, като значима разлика се отчете между лекия и умерен оИМИ, от една страна, и умерения към тежък и тежък оИМИ – от друга (Фиг. 23 В). Тези разлики, обаче, не останаха значими след корекция на Bonferroni.

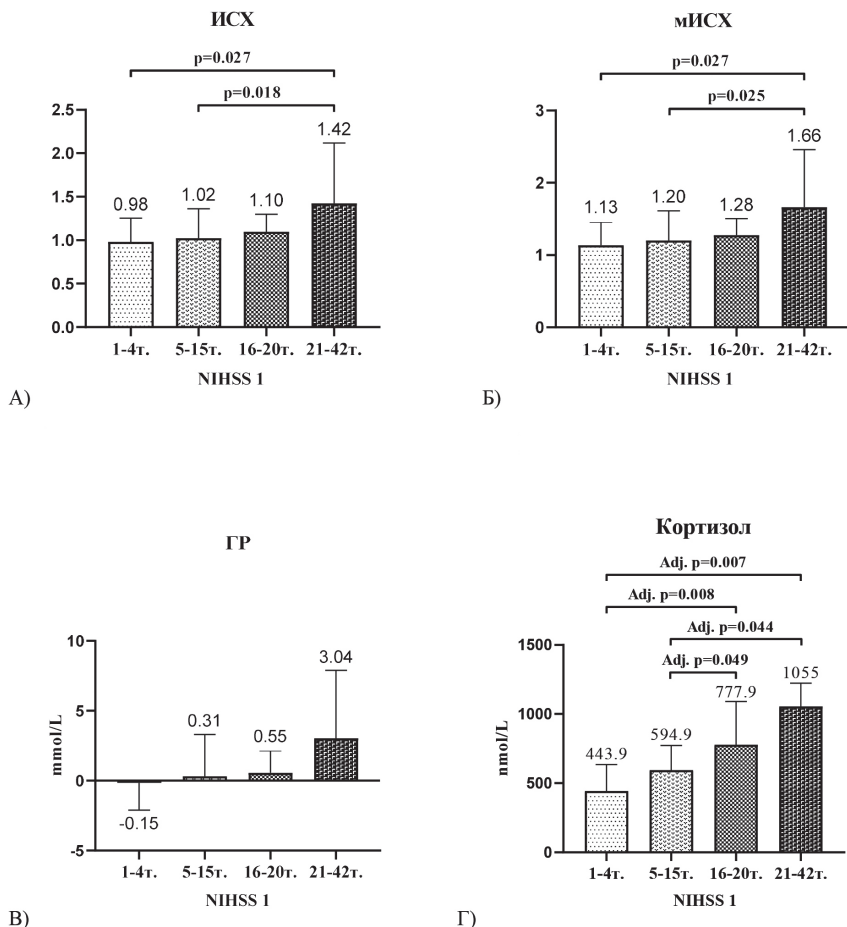
Наблюдавахме също, че нивото на лимфоцитите се понижава с нарастване на тежестта на оИМИ, макар да не бе установена сигнификантна разлика между групите ($p=0.603$). В отношението Neutro/Lympho обаче отчетохме разлика с гранична значимост ($p=0.057$) между групите с различен по тежест оИМИ, със значително по-високи стойности на показателя в групата с тежък оИМИ. Останалите биохимични показатели не демонстрираха сигнификантна разлика между групите съобразно тежестта на оИМИ. Единствено нивата на CRP показаха разлика с гранична значимост ($p=0.058$), като наблюдавахме видимо нарастване в стойността му с увеличаване на тежестта на оИМИ.

2.4.3. Гликемични и хормонални показатели съобразно тежестта на оИМИ (Таблица 13)

Таблица 13. Сравнителна характеристика на изследваните гликемични и хормонални показатели съобразно тежестта на оИМИ

Групи Променлива	NIHSS 1–4 т. (n=17)	NIHSS 5–15 т. (n=67)	NIHSS 16–20 т. (n=21)	NIHSS 21–42 т. (n=9)	F/H, p value
прКГ (mmol/L), median (IQR)	6.7 (5.45-8.45)	6.8 (5.8-7.9)	7.5 (6.15-9.0)	8.6 (6.6-15.05)	H=4.765, p=0.19
CV 1-4 (%), median (IQR)	16.57 (9.76-26.16)	13.36 (7.43-24.45)	12.64 (8.18-19.85)	17.04 (7.97-37.08)	H=1.225, p=0.747
CV 2-4 (%), median (IQR)	7.42 (4.76-17.43)	9.6 (6.06-16.74)	9.58 (7.57-17.02)	8.2 (6.46-18.74)	H=0.681, p=0.878
срКГ (mmol/L), median (IQR)	5.7 (5.13-6.91)	6.46 (5.63-7.75)	6.65 (5.76-8.76)	7.26 (6.42-8.47)	H=7.135, p=0.068
ΔКГ (mmol/L), median (IQR)	2.35 (1.05-4.015)	2 (1.0-3.7)	1.9 (1.0-2.85)	2.4 (1.05-7.62)	H=0.521, p=0.914
HbA1c (%), median (IQR)	6.03 (5.45-6.35)	5.95 (5.6-6.84)	5.94 (5.5-6.26)	6.01 (5.68-6.81)	H=0.328, p=0.955
ИСХ, mean (SD)	0.98±0.27	1.02±0.34	1.1±0.2	1.42±0.69	F=3.879, p=0.011
мИСХ, mean (SD)	1.13±0.32	1.2±0.41	1.28±0.23	1.66±0.8	F=3.702, p=0.014
ГР (mmol/L), mean (SD)	-0.15±1.96	0.31±2.99	0.55±1.57	3.04±4.85	F=2.757, p=0.046
Кортизол (nmol/L), median (IQR)	443.9 (323.3-636.1)	594.9 (424.2-772)	777.9 (624.4-1091)	1055 (759.1-1224)	H=17.603, p=0.001
Инсулин (μIU/mL), median (IQR)	14.95 (8.3-21.63)	10.7 (7.35-20.45)	8.6 (4.6-13.8)	14.1 (5.35-24.2)	H=3.411, p=0.332

Установихме значими разлики между групите с различен по тежест оИМИ по отношение на HbA1c-базираните гликемични индекси (ИСХ, $p=0.011$; мИСХ, $p=0.014$; ГР, $p=0.046$), както и в нивото на серумен кортизол ($p=0.001$). Наблюдавахме прогресивното нарастване на тези показатели с увеличаване на тежестта на инсулта. Същата тенденция установихме и при прКГ, но за разлика от показателите за СХ, при нея не се регистрира статистическа значимост. Гранична сигнификантност наблюдавахме по отношение на срКГ на гладно, като отново бе налице прогресивното ѝ повишаване с нарастване тежестта на оИМИ.

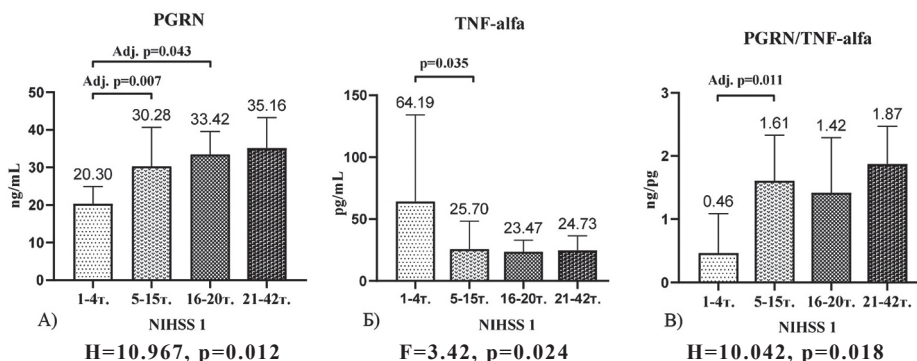


Фиг. 24. Сравнителен анализ на стойността на ИСХ (А), мИСХ (Б), ГР (В) и на кортизола (Г) между групите съобразно тежестта на оИМИ при приемане (NIHSS 1)

Подгруповият анализ установи значимо по-високи стойности на ИСХ (Фиг. 24 А), както и на МИСХ (Фиг. 24 Б) при пациентите с тежък оИМИ спрямо тези с лек и умерен оИМИ. Сходна тенденция, но с гранична значимост, бе налице по отношение на ГР (съотв. $p=0.068$ и $p=0.072$) (Фиг. 24 В). По отношение на нивата на кортизол (Фиг. 24 Г) – пациентите с умерен към тежък и тежък оИМИ, от една страна, показаха значимо по-високи нива на серумен кортизол спрямо тези с лек и умерен оИМИ – от друга.

2.4.4. Програгулин и *TNF-α* съобразно тежестта на оИМИ

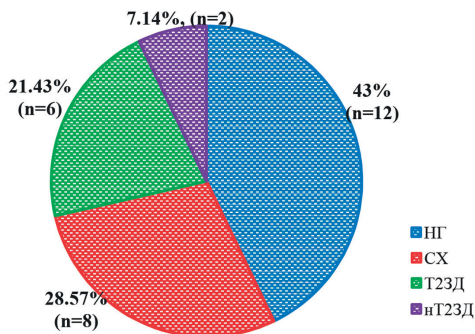
Сравнението в нивата на PGRN, *TNF-α* и тяхното отношение между пациентите с различен по тежест оИМИ показва статистически значима разлика и при трите показателя (PGRN, $p=0.012$; *TNF-α*, $p=0.024$; PGRN/*TNF-α*, $p=0.018$), с видимо нарастване в стойността на PGRN с увеличаване на тежестта на оИМИ и обратно – най-високи стойности на *TNF-α* в групата с лек оИМИ и по-ниски такива при пациентите с по-високи степени на тежест на инсульта. Подгруповият анализ установи значимо по-ниски стойности на PGRN (Фиг. 25 А) при пациентите с лек спрямо тези с умерен и умерен към тежък оИМИ и същевременно значимо по-високи нива на *TNF-α* (Фиг. 25 Б) в групата с лек спрямо тази с умерен оИМИ. Що се отнася до съотношението на двата показателя (Фиг. 25 В), то демонстрира сигнификантно по-ниски стойности в групата с лек спрямо умерен оИМИ.



Фиг. 25. Сравнителен анализ на стойностите на PGRN (А), *TNF-α* (Б) и отношението PGRN/*TNF-α* (В) съобразно тежестта на оИМИ при приемане (NIHSS 1)

2.5. Показатели съобразно изхода от оИМИ

Летален изход наблюдавахме при 24.56% от пациентите в проучването (n=28). Макар да не представлява голям дял в общата извадка (n=15/114, 13.16%), групата със СХ демонстрира значителен дял на починали пациенти (n=8/28, 28.57%), наброяващ над ¼ от всички пациенти с фатален край (Фиг. 26).



Фиг. 26. Разпределение на починалите пациенти съобразно гликемичния статус

2.5.1. Основни характеристики на пациентите съобразно изхода от оИМИ (Таблица 14)

Таблица 14. Основни характеристики на пациентите съобразно изхода от оИМИ

Променилива \ Групи	Преживели (n=86)	Починали (n=28)	$\chi^2/t/U$, p value
Пол (мъже), n (%)	39 (45.35)	15 (53.57)	$\chi^2=0.567$, p=0.451
Възраст (год.), mean (SD)	71.74±11.34	78.18±7.57	t=2.801, p=0.006
NIHSS 1 (т.), mean (SD)	9.72±6.31	15.93±5.31	t=4.69, p<0.0001
Болн. престой (дни), median (IQR)	5 (4-9)	4 (3-8)	U=815.5, p=0.009

Не наблюдавахме значими разлики по отношение на половото разпределение в зависимост от изхода от оИМИ. Установихме обаче, че починалите пациенти са на по-голяма възраст (p=0.006), приети са с по-тежък оИМИ (p<0.0001) и имат по-кратък болничен престой (p<0.0001) в сравнение с преживелите, като разликите са сигнификантни. По отношение на РФ за оИМИ отчетохме, че при пациентите с фатален край се наблюдава значимо по-висока честота на предсърдно мъждене ($\chi^2=6.439$, p=0.011) и СН ($\chi^2=11.011$, p=0.001) в сравнение с преживелите.

Разглеждахме различията в показателите между преживели и починали пациенти в групите с различен гликемичен статус и установихме, че макар разликите да са налице във всяка една от групите, статистическа значимост се достига само при някои от тях (възраст – CX, $t=2.935$, $p=0.012$; NIHSS 1 – НГ, $t=2.606$, $p=0.011$, T23Д, $t=3.613$, $p=0.001$, нT23Д, $t=3.637$, $p=0.007$; болничен престой – T23Д, $U=21$, $p=0.01$; предсърдно мъждене – T23Д, $\chi^2=6.827$, $p=0.009$; СН – CX, $\chi^2=4.0$, $p=0.045$). Интересен е фактът, че починалите пациенти са постъпили със значимо по-тежък оИМИ при всички групи, с изключение на тази със CX.

2.5.2. Основни лабораторни показатели съобразно изхода от оИМИ (Таблица 15)

Таблица 15. Сравнителна характеристика на изследваните лабораторни показатели съобразно изхода от оИМИ

Променлива \ Групи	Преживели (n=86)	Починали (n=28)	t/U, p value
ПКК с ДКК			
Hb (g/L), mean (SD)	135.2±20.1	127.9±23.06	$t=1.594$, $p=114$
Er (1012/L), mean (SD)	4.62±0.72	4.41±0.78	$t=1.266$, $p=0.208$
Hct (L/L), mean (SD)	0.41±0.06	0.39±0.07	$t=1.661$, $p=0.099$
Leu (109/l), mean (SD)	9.35±4.0	10.64±3.69	$t=1.513$, $p=0.133$
Neutro (109/L), mean (SD)	6.28±2.63	8.23±3.55	$t=3.128$, $p=0.002$
Eo (109/L), median (IQR)	0.09 (0.03–0.17)	0.06 (0.005–0.13)	$U=1005$, $p=0.19$
Baso (109/L), median (IQR)	0.03 (0.02–0.052)	0.02 (0.01–0.047)	$U=858$, $p=0.021$
Mono (109/L), mean (SD)	0.66±0.26	0.74±0.27	$t=1.493$, $p=0.138$
Lympho (109/L), median (IQR)	1.59 (1.14–2.37)	1.08 (0.68–1.68)	$U=749$, $p=0.002$
Tr (109/L), mean (SD)	248.7±75.7	217.8±91.52	$t=1.78$, $p=0.078$
Neutro/Lympho, median (IQR)	3.61 (2.18–5.24)	6.0 (3.27–15.49)	$U=691$, $p=0.001$
Биохимични показатели			
TC (mmol/L), mean (SD)	5.04±1.27	4.31±1.22	$t=2.689$, $p=0.008$
HDL-C (mmol/L), median (IQR)	1.16 (0.98–1.53)	1.17 (1.04–1.53)	$U=1078$, $p=0.77$
LDL-C (mmol/L), mean (SD)	2.92±1.13	2.41±1.05	$t=2.092$, $p=0.039$
TG (mmol/L), median (IQR)	1.3 (0.97–2.24)	1.22 (0.91–1.58)	$U=960.5$, $p=0.128$
Урея (mmol/L), median (IQR)	6.4 (4.95–9.35)	8.75 (6.1–11.95)	$U=744.5$, $p=0.003$
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$), median (IQR)	85.5 (68–108.3)	87.5 (70.75–133)	$U=1060$, $p=0.346$
eGFR ml/min/1.73m2, median (IQR)	74.5 (51–92.25)	71 (47–84.5)	$U=998.5$, $p=178$
ASAT (U/L), median (IQR)	21 (16.85–32.1)	28.15 (17.7–49.75)	$U=1007$, $p=0.196$
ALAT (U/L), median (IQR)	17.5 (13.08–24.3)	18.3 (11.28–32.5)	$U=1203$, $p=0.996$
CRP (mg/L), median (IQR)	5.88 (2.46–16.28)	10.2 (4.76–57.05)	$U=867.5$, $p=0.026$

По отношение на показателите от кръвната картина наблюдавахме като цяло по-високи нива на левкоцитите в групата на починалите пациенти, макар разликата да не бе достоверна. Диференциалното броене обаче установи, че пациентите с летален край показват значимо по-високи нива на неутрофили ($p=0.002$) и по-ниски такива на базофили ($p=0.021$) и лимфоцити ($p=0.002$) спрямо преживелите пациенти. Отчете се и значимо по-високо ниво на отношението Neutro/Lympho ($p=0.001$) при пациентите с фатален спрямо тези с благоприятен изход. Съответните различия в показателите между преживели и починали пациенти наблюдавахме и в групите според гликемичния статус, но статистическа значимост не бе достигната при никои от тях.

Анализът на липидните показатели разкри значимо по-ниски нива на общ холестерол ($p=0.008$) и LDL-C ($p=0.039$) при починалите пациенти спрямо преживелите, въпреки че разлика по отношение на лечението със статин между двете групи не бе установена. Сходни наблюдения бяха налице между пациентите с фатален и благоприятен изход и в групите съобразно гликемичния статус, които обаче не показаха сигнификантност. От останалите биохимични изследвания отчетохме значимо по-високи стойности в нивото на урея ($p=0.003$), както и CRP ($p=0.026$) при починалите спрямо преживелите пациенти, като при подгруповия анализ тези разлики бяха значими единствено в групата с НГ (урея, $U=152.5$, $p=0.007$; CRP, $U=179$, $p=0.03$). Интересно по отношение на CRP в останалите групи се наблюдаваше тенденция за по-ниски стойности при пациентите с летален край.

2.5.3. Гликемични и хормонални показатели съобразно изхода от оИМИ

Сравнителният анализ на изследваните гликемични показатели (Таблица 16) разкри, че макар всички те да са с по-високи стойности в групата с починалите пациенти, значима е разликата единствено по отношение на срКГ на гладно в хода на пролежаването ($p=0.023$). Установихме, че тази зависимост е налице във всички групи, но е сигнификантна само за тези с НГ ($t=3.001$, $p=0.004$) и СХ ($t=3.514$, $p=0.004$).

Допълнително регистрирахме близо два пъти по-високи нива на кортизол при пациентите със смъртен изход спрямо преживелите оИМИ, което показва статистическа значимост ($p<0.0001$). Подгруповият анализ отчете сигнификантно по-високи нива на кортизол отново в групите с НГ ($t=3.509$, $p=0.001$) и СХ ($t=2.188$, $p=0.047$). Установихме, че тенденцията за значимо по-високи кортизолови нива при починалите пациенти е на-

лице както при жените (преживели – 653.3 ± 295 ; починали – 1334 ± 645.8 ; $t=5.482$, $p<0.0001$), така и при мъжете (преживели – 560.2 ± 267.2 ; починали – 822.1 ± 378.2 ; $t=2.863$, $p=0.006$). В допълнение анализирахме нивата на кортизол сред починалите пациенти съобразно пола им и установихме достоверно по-високи нива на кортизол при жените (1334 ± 645.8) спрямо мъжете (822.1 ± 378.2) с фатален изход ($t=2.605$, $p=0.015$). При преживелите пациенти не отчетохме разлика в нивата на кортизол между мъже и жени (мъже – 560.2 ± 267.2 ; жени – 653.3 ± 295 ; $p=0.134$).

Таблица 16. Сравнителна характеристика на изследваните гликемични и хормонални показатели съобразно изхода от оИМИ

Показател Групи	Преживели (n=86)	Починали (n=28)	t/U, p value
прКГ (mmol/L), median (IQR)	6.75 (5.7–8.07)	7.45 (6.61–9.35)	U=966, p=0.118
срКГ (mmol/L), mean (SD)	6.83 $\pm$ 2.31	7.98 $\pm$ 2.11	t=2.312, p=0.023
CV 1–4 (%), median (IQR)	14.02 (8.35–23.45)	12.64 (7.9–24.45)	U=1098, p=0.74
CV 2–4 (%), median (IQR)	9.39 (5.98–15.95)	10.51 (7.36–17.52)	U=985, p=0.408
ΔКГ (mmol/L), median (IQR)	2.0 (1.0–3.7)	2.0 (1.0–3.6)	U=1134, p=0.929
HbA1c (%), median (IQR)	5.92 (5.57–6.75)	6.18 (5.51–6.42)	U=1110, p=0.595
ИСХ, median (IQR)	0.99 (0.85–1.17)	1.12 (0.92–1.3)	U=949, p=0.11
мИСХ, median (IQR)	1.14 (0.99–1.33)	1.31 (1.09–1.5)	U=931.5, p=0.086
ГР (mmol/L), median (IQR)	(–0.07)(–1.06)–1.06)	0.89 ((–0.58)–2.14)	U=974, p=0.152
Кортизол (nmol/L), mean (SD)	610.5 $\pm$ 284.8	1060 $\pm$ 572.1	t=5.494, p<0.0001
Инсулин (μIU/mL), median (IQR)	11.1 (7.9–19.9)	11.25 (4.42–17.63)	U=869, p=0.414

2.5.4. Програнулин и TNF-α съобразно изхода от оИМИ

Анализът на показателите PGRN, TNF-α и тяхното отношение не отчете сигнификантни разлики между групите с благоприятен и фатален изход (PGRN, $p=0.812$; TNF-α, $p=0.661$; PGRN/TNF-α, $p=0.811$).

2.6. Корелационен анализ на показателите за тежест и изход от оИМИ (Таблица 17)

Таблица 17. Корелационен анализ на показателите за тежест и изход от оИМИ с част от останалите показатели

	NIHSS 1	NIHSS 2	mRS	Летален изход	Болничен престой
Възраст	$r_s=0.239$ $p=0.01$	$r_s=0.142$ $p=0.21$	$r_s=0.261$ $p=0.005$	$r_s=0.249$ $p=0.008$	$r_s=(-0.164)$ $p=0.082$
Брой РФ	$r_s=0.226$ $p=0.016$	$r_s=0.135$ $p=0.236$	$r_s=0.192$ $p=0.041$	$r_s=0.158$ $p=0.092$	$r_s=(-0.009)$ $p=0.922$
NIHSS1	---	$r_s=0.916$ $p<0.0001$	$r_s=0.761$ $p<0.0001$	$r_s=0.441$ $p<0.0001$	$r_s=0.177$ $p=0.059$
Leu	$r=0.372$ $p<0.0001$	$r_s=0.154$ $p=0.174$	$r_s=0.208$ $p=0.026$	$r_s=0.178$ $p=0.058$	$r_s=0.226$ $p=0.016$
Neutro	$r=0.371$ $p<0.0001$	$r_s=0.126$ $p=0.267$	$r_s=0.29$ $p=0.002$	$r_s=0.267$ $p=0.004$	$r_s=0.172$ $p=0.067$
Neutro/ Lympho	$r_s=0.218$ $p=0.02$	$r_s=0.09$ $p=0.428$	$r_s=0.354$ $p=0.0001$	$r_s=0.318$ $p=0.001$	$r_s=0.05$ $p=0.595$
CRP	$r_s=0.272$ $p=0.004$	$r_s=0.18$ $p=0.117$	$r_s=0.288$ $p=0.002$	$r_s=0.208$ $p=0.026$	$r_s=0.218$ $p=0.021$
Кортизол	$r=0.391$ $p<0.0001$	$r_s=0.262$ $p=0.02$	$r_s=0.392$ $p<0.0001$	$r_s=0.39$ $p<0.0001$	$r_s=0.02$ $p=0.833$
PGRN	$r_s=0.275$ $p=0.042$	$r_s=0.351$ $p=0.036$	$r_s=0.088$ $p=0.523$	$r_s=0.0$ $p=1$	$r_s=0.117$ $p=0.396$
срКГ	$r=0.13$ $p=0.31$	$r_s=0.207$ $p=0.067$	$r_s=0.357$ $p=0.0001$	$r_s=0.329$ $p=0.0004$	$r_s=0.026$ $p=0.786$
ИСХ	$r_s=0.222$ $p=0.018$	$r_s=0.06$ $p=0.601$	$r_s=0.183$ $p=0.052$	$r_s=0.151$ $p=0.109$	$r_s=0.097$ $p=0.306$
мИСХ	$r_s=0.232$ $p=0.014$	$r_s=0.062$ $p=0.593$	$r_s=0.198$ $p=0.036$	$r_s=0.162$ $p=0.086$	$r_s=0.116$ $p=0.223$
ГР	$r_s=0.197$ $p=0.037$	$r_s=0.045$ $p=0.696$	$r_s=0.156$ $p=0.099$	$r_s=0.136$ $p=0.152$	$r_s=0.075$ $p=0.43$

Корелационният анализ показва, че тежестта на оИМИ при постъпване се асоциира слабо положително с възрастта на пациентите и с броя на РФ за оИМИ, с умерена сила с леталния изход, както и много силно с тежестта на инсулта при дехоспитализация и с функционалния резултат. Дори и след

корекция за възраст и РФ за оИМИ установихме, че връзката на тежестта на оИМИ при приемане с тежестта при дехоспитализация ($r_s=0.85$, $p<0.0001$), с функционалния изход ($r_s=0.663$, $p<0.0001$) и с леталния край ($r_s=0.336$, $p=0.001$) се запазва. Допълнително възрастта на пациентите показва слаба положителна асоциация с функционалния изход и леталния край, която се оказва независима от техния пол (mRS, $r_s=0.264$, $p=0.005$; летален изход, $r_s=0.281$, $p=0.003$), а броят на РФ също слабо корелираше с функционалния резултат.

Не се установи корелационна зависимост на показателите за тежест и изход от оИМИ с показателите на червения кръвен ред, нито с тромбоцитите, но такава бе налице с общия брой на левкоцитите, които с умерена сила положително се асоциираха с тежестта на оИМИ при постъпване и със слаба – с функционалния изход и с болничния престой.

Броят на неутрофилите също показва права умерена връзка с тежестта на оИМИ при приемане и слаба такава с функционалния и леталния изход, които персистират и след корекция за възраст и РФ за оИМИ (NIHSS 1, $r=0.353$, $p<0.0001$; mSR, $r_s=0.351$, $p=0.0001$; летален изход, $r_s=0.290$, $p=0.003$). От друга страна, слаба негативна връзка се установи между тежестта на оИМИ при приемане и броя на еозинофилите ($r_s=(-0.256)$, $p=0.006$), между функционалния изход, от една страна, и броя на еозинофилите ($r_s=(-0.24)$, $p=0.01$), базофилите ($r_s=(-0.271)$, $p=0.003$) и лимфоцитите ($r_s=(-0.293)$, $p=0.002$) от друга, както и между леталния край и броя на базофилите ($r_s=(-0.217)$, $p=0.02$) и лимфоцитите ($r_s=(-0.282)$, $p=0.002$). Отношението Neutro/Lympho в крайна сметка също демонстрира слаба позитивна асоциация с тежестта на оИМИ при приемане, както и умерена такава с функционалния резултат и фаталния край. След съобразяване с възраст и РФ за оИМИ наблюдаваните зависимости се запазват (NIHSS 1, $r_s=0.256$, $p=0.009$; mSR, $r_s=0.318$, $p=0.01$; летален изход, $r_s=0.369$, $p=0.0001$). За разлика от неутрофилите, при които след корекция с тежестта на оИМИ връзката с леталния край ($p=0.097$) и функционалния резултат ($p=0.222$) се загубва, тази на отношението Neutro/Lympho се запазва (mRS, $r_s=0.237$, $p=0.012$; летален изход, $r_s=0.319$, $p=0.001$).

От липидните показатели слаба негативна връзка се установи на общия холестерол с функционалния изход ($r_s=(-0.188)$, $p=0.045$) и с леталния край ($r_s=(-0.229)$, $p=0.014$). Отчетохме, че след съобразяване със статиновото лечение тези зависимости се запазват (mRS, $r_s=(-0.229)$, $p=0.015$; летален изход, $r_s=(-0.251)$, $p=0.007$), както и след корекция с нивото на кортизол (mRS, $r_s=(-0.216)$, $p=0.022$; летален изход, $r_s=(-0.225)$, $p=0.017$). В частност нивото на LDL-C показва сходна асоциация с фаталния край ($r_s=(-0.193)$),

$p=0.043$), отново неповлияваща се от лечението със статин ($r_s=(-0.199)$, $p=0.038$), но не и от нивото на кортизол ($p=0.055$).

Както тежестта на оИМИ при приемане, така и функционалният изход от оИМИ позитивно корелират с нивото на уреята (съотв. $r_s=0.223$, $p=0.017$ и $r_s=0.317$, $p=0.001$) и негативно със стойността на изчислената гломерулна филтрация (съотв. $r=(-0.225)$, $p=0.016$ и $r_s=(-0.186)$, $p=0.047$). Установи се и слаба положителна асоциация между фаталния край и нивото на урея ($r_s=0.28$, $p=0.003$). След корекция с тежестта на оИМИ при приемане установихме, че връзката на уреята с функционалния резултат ($r_s=0.256$, $p=0.006$) и леталния край ($r_s=0.238$, $p=0.012$) се запазва, докато тази на eGFR с функционалния резултат се губи ($p=0.487$).

Стойността на CRP показва положителна слаба връзка с всички клинични показатели, с изключение на тежестта на оИМИ при дехоспитализация. След корекция за възраст и РФ за оИМИ установихме, че връзката на CRP с тежестта при приемане ($r_s=0.265$, $p=0.007$), с функционалния изход ($r_s=0.299$, $p=0.002$) и с леталния край ($r_s=0.302$, $p=0.002$) се запазва, за разлика от тази с продължителността на болничен престой ($p=0.624$). Допълнително след съобразяване с тежестта на оИМИ при приемане отчетохме, че асоциацията на CRP с леталния край се запазва ($r_s=0.224$, $p=0.017$), но не и тази с функционалния изход ($p=0.07$) или продължителността на болничен престой ($p=0.484$).

Нивото на кортизол показва позитивна, предимно умерена връзка с всички клинични показатели, с изключение на продължителността на болничен престой. Зависимостите се запазват дори и след корекция за възраст и РФ за оИМИ (NIHSS1, $r=0.359$, $p<0.0001$; NIHSS2, $r_s=0.279$, $p=0.022$; mRS, $r_s=0.368$, $p<0.0001$; летален изход, $r_s=0.383$, $p<0.0001$), както и в частност – с наличието на ЗД (NIHSS1, $r=0.386$, $p<0.0001$; mRS, $r_s=0.433$, $p<0.0001$; летален изход, $r_s=0.461$, $p<0.0001$), като изключим тежестта на оИМИ при дехоспитализация ($p=0.081$). След съобразяване с бъбречната функция, положителните асоциации на кортизола с тежестта на оИМИ при приемане ($r=0.351$, $p<0.0001$), с функционалния резултат ($r_s=0.403$, $p<0.0001$) и с леталния край ($r_s=0.447$, $p<0.0001$) се задържат, но не и тази с тежестта на оИМИ при дехоспитализация ($p=0.09$). Подобни са и резултатите след корекция за пол (NIHSS1, $r=0.367$, $p<0.0001$; NIHSS2, $p=0.085$; mRS, $r_s=0.433$, $p<0.0001$; летален изход, $r_s=0.487$, $p<0.0001$). Проверихме също дали връзката на кортизола с показателите за изход ще се запази след корекция с тежестта на оИМИ при постъпване и отчетохме такава с функционалния резултат ($r_s=0.243$, $p=0.01$) и с леталния край ($r_s=0.362$, $p=0.0001$), но не и с тежестта на оИМИ при дехоспитализация ($p=0.187$). Аналогични резултати

получихме по отношение на асоциацията на кортизола с показателите за изход и след корекция с липидните показатели и статиновото лечение (mRS, $r_s=0.416$, $p=0.0001$; NIHSS2, $p=0.085$; летален изход, $r_s=0.457$, $p=0.0001$).

Стойността на PGRN положително корелира в слаба степен с тежестта на оИМИ при приемане и с умерена сила с тази при дехоспитализация. И двете зависимости се запазват след корекция за възраст на пациентите (NIHSS1, $r=0.317$, $p=0.019$; NIHSS2, $r_s=0.423$, $p=0.011$), но не и след съобразяване с бъбречната функция, където налична остава връзката с тежестта на оИМИ при дехоспитализация (NIHSS1, $p=0.08$; NIHSS2, $r_s=0.368$, $p=0.03$). В допълнение, при отчитане наличието на ЗД е налице единствено асоциация с гранична значимост с тежестта на оИМИ при дехоспитализация (NIHSS1, $p=0.19$; NIHSS2, $r_s=0.326$, $p=0.056$).

От гликемичните показатели нивото на срКГ на гладно умерено положително корелира с функционалния изход от оИМИ, както и с леталния край. И за двата показателя асоциацията със срКГ на гладно се запазва дори и след корекция за възраст и РФ за оИМИ (mRS, $r_s=0.325$, $p=0.001$; летален край, $r_s=0.326$, $p=0.001$), както и след съобразяване самостоятелно с наличието на ЗД (mRS, $r_s=0.371$, $p=0.0001$; летален край, $r_s=0.333$, $p=0.0004$). Гранична сигнификантност показва и връзката на срКГ на гладно с тежестта на оИМИ при дехоспитализация.

За разлика от прКГ, HbA1c-базираните гликемични индекси демонстрираха положителна слаба асоциация с тежестта на оИМИ при приемане, която се запазва дори и след корекция за възраст и РФ за оИМИ (ИСХ, $r_s=0.358$, $p=0.0001$; мИСХ, $r_s=0.34$, $p=0.001$; ГР, $r_s=0.281$, $p=0.004$) и след съобразяване самостоятелно с наличието на ЗД (ИСХ, $r_s=0.333$, $p=0.0001$; мИСХ, $r_s=0.32$, $p=0.001$; ГР, $r_s=0.27$, $p=0.004$). Допълнително мИСХ показва слаба права корелация и с функционалния изход, която обаче се загубва след корекция за тежест на оИМИ при приемане ($p=0.191$), възраст и РФ за оИМИ ($p=0.198$), а също и след съобразяване самостоятелно с наличието на ЗД ($p=0.12$). Във връзка с това наблюдение изследвахме по-детайлно асоциацията на гликемичните индекси с този показател отделно при пациентите без ЗД (НГ и СХ) и при тези със ЗД (Т2ЗД и нТ2ЗД). Интересно, установихме, че в този подгрупов анализ всички индекси демонстрират положителна асоциация с функционалния резултат при пациентите без ЗД (ИСХ, $r_s=0.301$, $p=0.008$; мИСХ, $r_s=0.349$, $p=0.002$; ГР, $r_s=0.301$, $p=0.008$), но при тези със ЗД такава зависимост не съществува (ИСХ, $p=0.945$; мИСХ, $p=0.893$; ГР, $p=0.957$).

При показателите за ГВ, както и при HbA1c и прКГ, не отчетохме сигнификантни зависимости с показателите за тежест и изход от оИМИ. Единствено гранична значимост показва връзката на CV 1-4 с тежестта на

оИМИ при дехоспитализация ($p=0.062$) и тази на $\Delta KГ$ с продължителността на болничен престой ($p=0.064$).

2.7. Линеен регресионен анализ за прогнозиране на тежест на оИМИ

С цел да се установи линейната комбинация между тежестта на оИМИ при приемане и позитивно корелиращите с нея показатели (*възраст, брой РФ, левкоцити, неутрофили, отношение Neutro/Lympho, урея, CRP, ИСХ, мИСХ, ГР, кортизол и PGRN*) беше проведен множествен линеен регресионен анализ. Моделът, съставен от всички дванадесет независими променливи, е статистически значим, $F=2.649$, $p=0.01$, като стойността на коригирания коефициент на детерминация ($\text{adjusted } R^2$) е $R^2=0.268$. Това показва, че 26.8% от измененията в тежестта на оИМИ могат да се обяснят от този регресионен модел. Тъй като регресионните коефициенти (B) на не всички независими променливи са статистически значими, бе проведена линейна регресия по обратен метод с последователно изключване на променливите, които не оказват достатъчно влияние върху зависимата променлива. Във финалния редуциран регресионен модел са включени шест независими променливи – *възраст, левкоцити, урея, ИСХ, ГР и PGRN* и той е статистически значим: $F=5.212$, $p<0.001$. Стойността на коригирания коефициент на детерминация е $R^2=0.319$, което показва, че 31.9% от измененията в тежестта на оИМИ могат да се обяснят от този регресионен модел. Най-голям бе регресионният коефициент на ИСХ ($B=17.575$, $p=0.01$), от което можем да заключим, че той в най-голяма степен допринася за прогнозата на тежестта на оИМИ. Той бе следван от левкоцитите ($B=0.529$, $p=0.009$) и PGRN ($B=0.261$, $p=0.004$), а стойността на регресионната константа е (-32.622) .

2.8. Логистичен регресионен анализ за прогнозиране на смъртен изход

Логистична регресия бе конструирана с цел да се оцени дали независимите променливи *възраст, NIHSS I, неутрофили, отношение Neutro/Lympho, урея, CRP, срКГ и кортизол*, с които бе установена положителна корелация, статистически значимо прогнозираят смъртния изход. Когато всички осем независими променливи се отчитат едновременно, те статистически значимо прогнозираят смъртния изход: $\chi^2=41.746$, $df=8$, $p<0.001$. Тъй като не всички независими променливи са статистически значими съгласно критерия на Wald, то бе проведена логистична регресия по обратен метод с последователно изключване на променливите, които не оказват дос-

татъчно влияние върху зависимата променлива. Във финалния редуциран регресионен модел са включени четири независими променливи – *NIHSS I*, *отношение Neutro/Lympho*, *срКГ* и *кортизол* и той е статистически значим: $\chi^2=37.578$, $df=4$, $p<0.001$. Моделът обяснява между 28.7% (Cox & Snell R^2) и 42.8% (Nagelkerke R^2) от дисперсията за изход от оИМИ и коректно класифицира 85.6% от наблюденията (94% от преживелите пациенти и 59.3% от тези със смъртен изход). Критерият на Wald показва, че три от независимите променливи *NIHSS I* ($p=0.033$), *срКГ* ($p=0.045$) и *кортизол* ($p=0.007$) влияят съществено на прогнозата за изхода от оИМИ, като стойностите на техните регресионни кофициенти (B) са съответно 0.096, 0.216 и 0.002, а стойността на регресионната константа е (–6.145). Експонента на регресионния коефициент Exp (B) показва, че увеличаването на NIHSS 1 с 1 SD води до увеличаване на шанса за смъртен изход с 1.1 пъти, увеличаването на срКГ с 1 SD увеличава шанса за смъртен изход с 1.241 пъти, а това на кортизола с 1 SD – с 1.002 пъти.

2.9. Корелационен анализ на гликемичните показатели (Таблица 18)

Таблица 18. Корелационен анализ на гликемичните показатели с част от останалите показатели

	срКГ	ИСХ	мИСХ	ГР
Leu	$r_s=0.262$ $p=0.005$	$r_s=0.245$ $p=0.009$	$r_s=0.246$ $p=0.008$	$r_s=0.238$ $p=0.011$
Neutro	$r_s=0.381$ $p<0.0001$	$r_s=0.407$ $p<0.0001$	$r_s=0.413$ $p<0.0001$	$r_s=0.392$ $p<0.0001$
Eo	$r_s=(-0.289)$ $p=0.002$	$r_s=(-0.383)$ $p<0.0001$	$r_s=(-0.379)$ $p<0.0001$	$r_s=(-0.345)$ $p=0.0002$
Baso	$r_s=(-0.151)$ $p=0.109$	$r_s=(-0.245)$ $p=0.009$	$r_s=(-0.242)$ $p=0.01$	$r_s=(-0.231)$ $p=0.014$
Lympho	$r_s=(-0.24)$ $p=0.01$	$r_s=(-0.332)$ $p=0.0003$	$r_s=(-0.331)$ $p=0.0003$	$r_s=(-0.311)$ $p=0.001$
Neutro/ Lympho	$r_s=0.383$ $p<0.0001$	$r_s=0.456$ $p<0.0001$	$r_s=0.463$ $p<0.0001$	$r_s=0.433$ $p<0.0001$
CRP	$r_s=0.366$ $p<0.0001$	$r_s=0.355$ $p=0.0001$	$r_s=0.378$ $p<0.0001$	$r_s=0.339$ $p=0.0003$
Кортизол	$r_s=0.218$ $p=0.02$	$r_s=0.301$ $p=0.001$	$r_s=0.272$ $p=0.004$	$r_s=0.288$ $p=0.002$
Инсулин	$r_s=0.241$ $p=0.015$	$r_s=0.047$ $p=0.641$	$r_s=0.1$ $p=0.322$	$r_s=0.062$ $p=0.541$

В допълнение към откритите вече зависимости с параметрите за тежест и изход от оИМИ установихме, че прКГ положително се асоциира с някои възпалителни показатели като левкоцитен брой, брой неутрофили, както и с CRP. Също така позитивна бе асоциацията с нивата на плазмен кортизол и инсулин. Негативно свързани с прКГ бяха стойностите на еозинофилиите и лимфоцитите. В крайна сметка наблюдавахме и позитивна връзка с отношението Neutro/Lympho.

Сходни корелационни зависимости установихме и с трите HbA1c-базирани гликемични индекси. Наблюдавахме слаба положителна връзка с левкоцитния брой и умерено силна такава с броя на неутрофилиите, както и с отношението Neutro/Lympho. От останалите показатели на диференциалната кръвна картина негативна асоциация бе налице с броя на еозинофилиите, базофилиите и лимфоцитите. Допълнително умерено силна положителна връзка се установи с нивото на CRP, а също и слаба такава с плазмения кортизол. Не наблюдавахме асоциация с нивото на PGRN, TNF- α или тяхното отношение.

При срКГ на гладно в хода на пролежаването също се отчете положителна асоциация с нивото на CRP ($r_s=0.279$, $p=0.003$), както и с отношението Neutro/Lympho ($r_s=0.19$, $p=0.043$). Тя също така показва връзка и с липидните показатели, в частност негативна с нивото на HDL-C ($r_s=(-0.304)$, $p=0.001$) и позитивна с TG ($r_s=0.225$, $p=0.017$).

Гликираният хемоглобин единствен демонстрира корелация с броя на РФ за оИМИ ($r_s=0.198$, $p=0.035$). Подобно на срКГ на гладно, той също бе негативно свързан с нивото на HDL-C ($r_s=(-0.278)$, $p=0.003$) и позитивно с TG ($r_s=0.286$, $p=0.002$).

Вариабилността на КГ, изразена чрез показателите, включващи най-високите нива на КГ, а именно CV 1–4 и Δ КГ, показва позитивна връзка с броя на тромбоцитите, както и с отношението PGRN/TNF- α . При изключване на първия ден от хоспитализацията CV 2-4 се оказа негативно свързан с възрастта на пациентите ($r=(-0.237)$, $p=0.012$), но също така и с нивото на TNF- α ($r_s=(-0.321)$, $p=0.017$). Положителна асоциация наблюдавахме с броя на еозинофилиите ($r_s=0.208$, $p=0.029$) и базофилиите ($r_s=0.21$, $p=0.027$), както и с отношението PGRN/ TNF- α ($r_s=0.35$, $p=0.009$).

2.10. Корелационен анализ на кортизол, инсулин, PGRN, TNF- α и съотношението PGRN/TNF- α

Нивото на плазмен кортизол разкри най-много зависимости. Той показва позитивна асоциация с възрастта на пациентите ($r_s=0.242$, $p=0.01$) и броя

на РФ за оИМИ ($r_s=0.224$, $p=0.017$). Допълнително бе положително свързан с умерена сила с възпалителни показатели като брой левкоцити ($r=0.383$, $p<0.0001$), неутрофили ($r=0.371$, $p<0.0001$), CRP ($r_s=0.349$, $p=0.0002$), а също и слабо с отношението Neutro/Lympho ($r_s=0.256$, $p=0.006$), TNF- α ($r=0.268$, $p=0.043$), нивото на урея ($r_s=0.236$, $p=0.012$) и ASAT ($r_s=0.222$, $p=0.018$). Отрицателна слаба бе връзката между кортизола и броя на еритроцитите ($r=(-0.278)$, $p=0.003$), нивото на хематокрит ($r=(-0.191)$, $p=0.042$), еозинофилите ($r_s=(-0.277)$, $p=0.003$), тромбоцитите ($r=(-0.191)$, $p=0.042$), както и изчислената гломерулна филтрация ($r=(-0.278)$, $p=0.003$). Не установихме корелационна връзка между нивото на кортизол и липидните показатели или статиновото лечение.

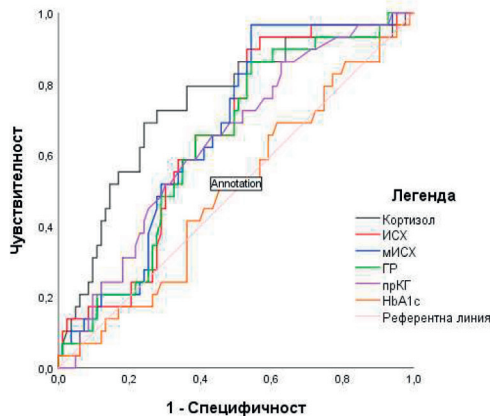
Инсулинът от своя страна показва негативна слаба асоциация с възрастта на пациентите ($r_s=(-0.209)$, $p=0.036$). Той демонстрира положителна връзка с броя РФ за оИМИ ($r_s=0.211$, $p=0.034$), с броя на базофилите ($r_s=0.306$, $p=0.002$) и лимфоцитите ($r_s=0.238$, $p=0.016$), както и с всички липидни показатели, с изключение на HDL-C (TC, $r_s=0.22$, $p=0.027$; LDL-C, $r_s=0.274$, $p=0.007$; TG, $r_s=0.232$, $p=0.02$), показвайки гранична корелационна зависимост от лечението със статин. В тази връзка изследвахме дали асоциацията между инсулина и липидните параметри се запазва след корекция със статиновото лечение и отчетохме, че такава персистира по отношение на TG ($r_s=0.253$, $p=0.012$), но не и спрямо общия холестерол ($p=0.264$) или LDL-C ($p=0.237$).

Маркерът PGRN демонстрира умерена права корелационна връзка с показателите на червения кръвен ред (Hb, $r_s=0.442$, $p=0.001$; Er, $r_s=0.403$, $p=0.002$; Hct, $r_s=0.487$, $p=0.0002$), както и с тромбоцитите ($r_s=0.475$, $p=0.0002$) и силна такава с общия холестерол ($r_s=0.517$, $p<0.0001$) и LDL-C ($r_s=0.599$, $p<0.0001$). След корекция със статиновото лечение зависимостите с общия холестерол ($r_s=0.45$, $p=0.001$) и LDL-C ($r_s=0.548$, $p=0.0001$) се запазват. Допълнително се установи негативна асоциация между PGRN, от една страна, и нивото на урея ($r_s=(-0.332)$, $p=0.013$) и TNF- α ($r_s=(-0.297)$, $p=0.028$) – от друга. Същевременно TNF- α бе слабо негативно свързан с хемоглобина ($r=(-0.267)$, $p=0.044$), хематокрита ($r=(-0.287)$, $p=0.03$), тромбоцитите ($r=(-0.295)$, $p=0.026$) и HDL-C ($r_s=(-0.273)$, $p=0.045$), а също и умерено позитивно с нивото на креатинин ($r_s=0.343$, $p=0.009$) и CRP ($r_s=0.358$, $p=0.006$). Връзката с HDL-C обаче се губи след корекция за провеждане на лечение със статин ($p=0.169$). В крайна сметка отношението на тези два показателя бе в умерена положителна връзка с хемоглобина ($r_s=0.315$, $p=0.019$), еритроцитите ($r_s=0.312$, $p=0.02$), хематокрита ($r_s=0.371$, $p=0.005$), тромбоцитите ($r_s=0.305$, $p=0.024$), общия холестерол ($r_s=0.368$, $p=0.006$) и

LDL-C ($r_s=0.364$, $p=0.008$), както и в умерена негативна връзка с уреята ($r_s=(-0.372)$, $p=0.005$) и креатинина ($r_s=(-0.383)$, $p=0.004$). След коригиране с провежданото статиново лечение връзките с общия холестерол ($r_s=0.309$, $p=0.023$) и LDL-C ($r_s=0.314$, $p=0.025$) се запазват.

2.11. ROC анализ на кортизола, гликемичните индекси, прКГ и хроничния гликемичен контрол за развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ

Проведохме ROC анализ, в който изследвахме показатели за стресова реакция като кортизол и HbA1c-базирани гликемични индекси, както и КГ при приемане и хроничния гликемичен контрол (HbA1c), за да установим кои от тях биха могли да предвидят развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ (NIHSS1 >15) (Фиг.27).



	AUC	95%CI	p value
Кортизол	0.74	0.634-0.846	0.0001
ИСХ	0.652	0.546-0.758	0.015
мИСХ	0.665	0.561-0.768	0.008
ГР	0.636	0.526-0.745	0.03
прКГ	0.619	0.504-0.733	0.054
HbA1c	0.502	0.382-0.623	0.97

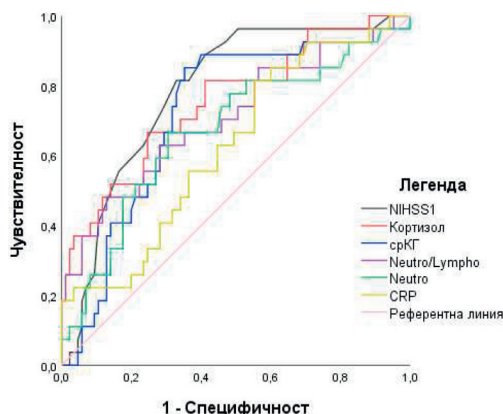
Фиг. 27. ROC крива на кортизола, гликемичните индекси, прКГ и HbA1c за развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ (NIHSS1 >15)

Най-голяма площ под кривата (area under the curve, AUC) бе отчетена за кортизола, следван от гликемичните индекси, като за всички резултатът бе статистически значим. По-ниска и с гранична значимост бе площта под кривата за прКГ и незначителна за HbA1c. Като оптимална прагова стойност на кортизола, над която рискът за развитие на умерен към тежък и тежък оИМИ нараства, определихме 741.4 nmol/L (Se 73.33%, Sp 72.29%). По отношение на ИСХ оптималната прагова стойност е 0.933 (Se 89.66%,

Sp 46.43%), за мИСХ – 1.065 (Se 96.55%, Sp 45.24%), а за ГР – (–0.504) mmol/L (Se 86.21%, Sp 45.24%).

2.12. ROC анализ на тежест на оИМИ, кортизол, срКГ, отношение Neutro/Lympho, неутрофили и CRP за смъртен изход

Проведохме ROC анализ, в който изследвахме показатели, корелиращи със смъртния изход, за да установим кои от тях имат най-голяма прогностична стойност (Фиг. 28). Най-голяма площ под кривата бе отчетена за тежестта на оИМИ при приемане, следвана от кортизола, срКГ, отношението Neutro/Lympho, броя на неутрофили и на последно място CRP, като за всички резултатът бе статистически значим.



	AUC	95%CI	p value
NIHSS 1	0.795	0.705-0.885	<0.0001
Кортизол	0.76	0.654-0.867	<0.0001
срКГ	0.723	0.615-0.83	0.001
Neutro/Lympho	0.713	0.595-0.831	0.001
Neutro	0.679	0.559-0.8	0.004
CRP	0.64	0.523-0.756	0.027

Фиг. 28. ROC крива на тежест на оИМИ при приемане, кортизол, срКГ, отношение Neutro/Lympho, неутрофили и CRP за смъртен изход

Като оптимална прагова стойност на NIHSS1, над която рискът за смъртен изход нараства, определихме 9.5т. (Se 89.29%, Sp 59.3%). По отношение на кортизола оптималната прагова стойност е 762.2 nmol/L (Se 67.86%, Sp 75.29%), за срКГ – 6.525 mmol/L (Se 85.19%, Sp 65.12%), за отношението Neutro/Lympho – 6.403 (Se 50.0%, Sp 86.05%), за броя на неутрофили – 6.765 10⁹/L (Se 67.86%, Sp 68.6%), а за CRP – 4.53 mg/L (Se 82.14%, Sp 44.19%).

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Разпространение на стресовата хипергликемия при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт

В нашето изследване установихме сходно разпространение на СХ при оИМИ с цитираните данни в световната литература, а именно 20.9% и 13.16% в I етап и II етап на проучването съответно. Наблюдаваните разлики неминуемо се крият в начина на разпределение на пациентите по групи, и по специално в използването на HbA1c за разграничаването им.

Наблюдавахме значителен дял пациенти с нТ23Д във II етап на проучването, а именно 8.77%. Липсата на изследване на HbA1c при тях би довела до погрешна интерпретация на резултатите и съответно пропускане или забавяне на диагнозата, както и лечението на това хронично заболяване. Открихме и значителен дял пациенти с предиабетно състояние, цели 39.47% от общата извадка. Всички те имат потенциала да развият ЗД в бъдеще при липса на превантивни мерки.

Обобщено, при над $\frac{3}{4}$ от пациентите, включени във II етап на проучването, установихме някакво отклонение в гликемичния статус, което красноречиво показва колко широко разпространени са гликемичните нарушения при пациентите в хода на оИМИ. Това налага необходимостта от уточняване на гликемичния статус на тези пациенти, отвъд дежурното проследяване на КГ по време на болничния престой.

2. HbA1c-базирани гликемични индекси срещу кръвна глюкоза при приемане за оценка на стресовата хипергликемия

Наблюдавахме значимо по-голяма тежест на оИМИ в групата със СХ спрямо тези с НГ и нТ23Д, като дялът на пациентите с умерен към тежък и тежък оИМИ бе значимо по-голям в групата със СХ спрямо останалите три групи. За разлика от прКГ, гликемичните индекси, съобразяващи фоновата гликемия, демонстрираха най-високи стойности именно в групата със СХ, сигнификантно по-високи спрямо останалите три групи. Серумният кортизол, аналогично на гликемичните индекси и тежестта на оИМИ при приемане, показва значимо по-високи стойности в групата със СХ спрямо контролната група с НГ и тази с Т23Д. Допълнително наблюдавахме значима разлика в нивата на кортизол и HbA1c-базирани гликемични индекси между различните степени на тежест на оИМИ, както и тенденция за про-

гресивното им нарастване с повишаване тежестта на инсулта. Същата тенденция установихме и по отношение на прКГ, без обаче да се регистрира статистическа значимост.

Както кортизолът, така и гликемичните индекси, но не и прКГ, положително и независимо, по-специално от диабетния статус, корелират с тежестта на оИМИ при приемането. Положителната асоциация на кортизола с тежестта на оИМИ потвърждава, че нивата му отразяват съответно тежестта на стресовата реакция. Кореспондиращите стойности на гликемичните индекси ни дават основание да заключим, че те, отчитайки влиянието на обичайните нива на КГ, са по-добри детерминанти на стресовата реакция спрямо прКГ.

В подкрепа на това твърдение са и получените резултати от ROC анализа, който демонстрира сигнификантност на серумния кортизол, следван от гликемичните индекси, но не и на прКГ, за прогнозиране на развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ. Регресионният анализ на корелиращите с тежестта на оИМИ показатели отчете от своя страна най-голям регресионен коефициент за ИСХ, показвайки, че той в най-голяма степен допринася за прогнозата на тежестта на оИМИ.

В обобщение отчетохме, че СХ се асоциира с по-тежък оИМИ, както и, че базираните на HbA1c гликемични променливи дават по-добра оценка на стресовата реакция в сравнение с абсолютната стойност на КГ, независимо от наличието на ЗД. В допълнение установихме, че серумните нива на кортизол могат да се използват за адекватна оценка на тежестта на оИМИ.

3. Фактори, асоциирани с тежестта на острия исхемичен мозъчен инсулт

В I етап на нашето проучване наблюдавахме положителна корелация на тежестта на нефаталния инсулт с възрастта на пациентите и броя на левкоцитите и негативна такава с нивото на HDL-C. Наблюдавахме значима разлика в нивото на прКГ между групите с различна степен на тежест на нефатален оИМИ, но значимо повишение бе налице единствено до степен на умерен по тежест нефатален инсулт. Това би могло да обясни липсата на връзка между нивото на прКГ и тежестта на нефатален оИМИ при постъпването, но все пак не можем да изключим възможността за такава при фатален оИМИ.

Във II етап на нашето изследване обаче, както вече отбелязахме, прКГ отново не показва корелация с тежестта на оИМИ при приемане, макар да наблюдавахме прогресивното ѝ нарастване с увеличаване на неговата те-

жест. Асоциация обаче бе налице при базираните на HbA1c гликемични променливи, по-точно отразяващи именно стресовата хипергликемия. От останалите гликемични показатели отчетохме единствено разлика с гранична значимост по отношение на срКГ на гладно между групите с различен по тежест оИМИ, отново с прогресивно повишаване на стойностите с нарастване на тежестта му, но без установена връзка в корелационния анализ. Гликираният хемоглобин, както и показателите за гликемична вариабилност също не демонстрираха асоциация с тежестта на оИМИ. Интересни са резултатите от ROC анализа за развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ, в който сигнификантност демонстрират гликемичните индекси, но не и прКГ или хроничният гликемичен контрол в лицето на HbA1c.

Във II етап също така потвърдихме положителната корелация на тежестта на оИМИ с възрастта на пациентите, а също и с левкоцитния брой. Анализът на ДКК разкри допълнително положителна връзка с броя на неутрофилите и негативна такава с този на еозинофилите. Както вече се отбеляза, тежестта на оИМИ положително корелира и със серумния кортизол, който от своя страна показва същите асоциации с броя на левкоцитите, неутрофилите и еозинофилите.

Множество доказателства има в литературата относно показателите на белия кръвен ред и връзката им с тежестта и най-вече с прогнозата на оИМИ. Противовъзпалителните ефекти на глюкокортикоидите са добре известни, като тяхната способност да потискат имунологичния отговор се осъществява на различни нива – намаляване броя на лимфоцитите в периферната кръв, увеличаване броя на неутрофилите, спад на еозинофилите, инхибиране на моноцитната пролиферация и диференциация. Предвид тези ефекти на глюкокортикоидите, логични са наблюдаваните промени в белия кръвен ред при различни стресови състояния, при които нивата на кортизол са завишени. Именно те стоят в основата на т.нар. „стресова левкограма“, състояща се от лимфопения, еозинопения, неутрофилия и моноцитоза. Сходни промени, но с водеща неутрофилия от незрели неутрофили, настъпват при възпалителни състояния и инфекции. По този начин можем да си обясним и асоциацията на клетките от бялата кръвна редица с тежестта на оИМИ, имайки предвид, че с повишаване тежестта на инсулта е налице по-изразена стресова реакция, съответно по-високи нива на кортизол, както и честите съпътстващи инфекции, допълнително влошаващи състоянието.

Наблюдаваните промени в левкоцитите при състояния на стрес са широкодостъпен и лесен за използване показател, което довежда до разширяване на употребата им и проучване на съотношения между отделните субпопулации левкоцити с цел търсене на по-точен прогностичен маркер.

Широко проучваното през последните години отношение Neutro/Lympho демонстрира разлика с гранична значимост между групите с различен по тежест оИМИ, с най-високи нива при пациентите с тежък оИМИ, а корелационният анализ потвърди резултатите на други изследователи за позитивна асоциация на показателя с тежестта на оИМИ при приемане.

Възпалителният показател CRP също демонстрира позитивна корелация с тежестта на оИМИ, което се подкрепя и от други колективи (Liu C, 2022; Lasek-Bal A, 2019).

Очаквано се установи, че с нарастване на броя на рисковите фактори се увеличава и тежестта на оИМИ, което подчертава полиморбидността на тези пациенти и необходимостта от адекватен контрол на всеки един фактор поотделно. Предвид, че с възрастта нарастват придружаващите заболявания, се обяснява и наличната връзка на възрастта на пациентите с тежестта на инсулта.

Положителна корелация установихме между тежестта на оИМИ и нивото на уреята и макар връзка да не се наблюдава с нивото на креатинин, негативна такава бе налице с бъбречната функция, представена чрез изчислената гломерулна филтрация. Независимо от тези наблюдения установихме, че бъбречната функция не дава отражение върху връзката на тежестта на оИМИ при приемане със серумния кортизол, имайки предвид неговата уринна екскреция.

Наблюдавахме значима разлика между групите с различна тежест на оИМИ в нивата на PGRN, TNF- α и тяхното съотношение. Двата показателя показаха обратна зависимост помежду си и съответно демонстрираха противоположна промяна с нарастване на тежестта на инсулта, а именно повишаване на нивата на PGRN и понижаване тези на TNF- α , и в крайна сметка значимо нарастване на тяхното съотношение. Имайки предвид сложните взаимоотношения между двата показателя, тяхното съотношение изглежда решаващо за определяне на възпалителната микросреда при пациентите. Въпреки това обаче корелация с тежестта на оИМИ се установи единствено по отношение на нивото на PGRN и тя бе с положителен знак. И макар тази връзка да се показва зависима от други променливи, тя заслужава нашето внимание, предвид това, че регресионният анализ на корелиращите с тежестта на оИМИ показатели в допълнение, след ИСХ, определи най-високи регресионни коефициенти за левкоцитния брой и нивото на PGRN, отчитайки ролята им за прогнозиране на тежестта на оИМИ.

Бихме могли да обобщим, че тежестта на оИМИ се асоциира с показателите за стресова реакция, по-специално с изследваните от нас серумен кортизол и базирани на HbA1c гликемични индекси, но не във всеки случай

с прКГ, както и с възпалителните маркери – левкоцити, неутрофили, отношение Neutro/Lympho, CRP, като особено интересна е връзката с PGRN и TNF- α . Характерни изглеждат зависимостите с показателите на белия кръвен ред, оформящи, както вече се спомена, т.нар. „стресова левкограма“.

4. Фактори, асоциирани с гликемичния статус при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт

Наблюдавахме различна динамика на КГ в отделните групи съобразно гликемичния статус. При пациентите със СХ бе налице значимо понижение на КГ на гладно от втория ден на хоспитализацията спрямо тези с известен и новооткрит Т23Д, които от своя страна поддържаха значимо по-високи средни стойности на КГ на гладно по време на болничния престой. Тези наблюдения са в подкрепа на концепцията за СХ, за това, че тя е преходно явление, обусловено от острата стресова реакция. Във връзка с описаната динамика на КГ, подчертаваща именно стресовия характер на тези промени, и трите групи показаха значимо по-голяма ГВ спрямо групата пациенти с НГ при отчитане на прКГ. Вариабилността на глюкозата обаче, изчислена на база на КГ на гладно в следващите дни, демонстрира значимо по-високи стойности единствено при пациентите с известен Т23Д – характеристика на заболяването, пред която пациентите са изправени в борбата за добър гликемичен контрол.

Както вече отбелязахме, СХ се асоциира с по-голяма тежест на оИМИ, което се подкрепя и от значимо по-високите нива на серумен кортизол при тези пациенти. По-тежкият инсулт от своя страна се характеризира с промени в белия кръвен ред, а именно тенденция към левкоцитоза, неутрофилия, еозинопения и лимфопения. В този ред на мисли логични са наблюденията ни върху тези параметри в групата пациенти със СХ. Нивото на левкоцитите бе най-високо в групата със СХ, отчетохме сигнификантно по-високи нива на неутрофилите, както и на отношението Neutro/Lympho в групата със СХ спрямо контролната група. Отново най-ниски бяха нивата на еозинофилите и лимфоцитите в групата със СХ, макар значима разлика да не бе достигната. Подкрепящи са и резултатите от корелационния анализ, демонстриращи положителна асоциация на левкоцитите, неутрофилите, отношението Neutro/Lympho и негативна такава на еозинофилите и лимфоцитите не само с прКГ, но и с гликемичните индекси, индикатори именно за СХ.

Пациентите със СХ показаха най-високи нива и на други възпалителни маркери като CRP, който също демонстрира значима разлика спрямо кон-

тролната група с НГ. Имайки предвид положителната асоциация на показателя с тежестта на оИМИ, бихме могли да обясним наблюденията ни в групата със СХ, с оглед на това, че тя се характеризира с най-висока тежест на оИМИ. В допълнение обаче CRP показва корелационна връзка не само с прКГ и гликемичните индекси, но и със срКГ на гладно, което считаме, че е отражение на известното влошаване на гликемичния контрол в хода на инфекциозен процес.

Макар данните, че PGRN участва в регулирането на глюкозния метаболизъм (Korolczuk A, 2017), както и че се наблюдават повишени серумните му нива при пациенти със ЗД (Youn BS, 2009; Qu H, 2013), ние не установихме значима разлика в нивата на показателя при пациентите с различен гликемичен статус, нито отчетохме зависимост с някои от гликемичните показатели. Подобно, не наблюдавахме и значима разлика в нивата на TNF- α или съотношението PGRN/TNF- α . Вероятно разликите в тези показатели между пациентите без и със ЗД, дължащи се на хроничното нискостепенно възпаление, биват изравнени в резултат на настъпилия остър инсулт и съпътстващата го остра възпалителна реакция. В подкрепа на това твърдение е и фактът, че нивата на PGRN, TNF- α и тяхното отношение са най-високи именно в групата със СХ, макар да не достигат статистическа значимост, където, както вече бе отразено, се наблюдават най-високи нива на левкоцити и значимо по-високи нива на неутрофили и CRP спрямо контролната група с НГ.

За разлика от някои изследователи, които установяват положителна връзка на показатели за ГВ с възпалителни маркери като TNF- α , IL-6, CRP при оИМИ (Cai Y, 2022), ние наблюдавахме негативна такава между CV 2-4 и TNF- α , но положителна асоциация и на трите показателя за ГВ с отношението PGRN/TNF- α . Бихме могли да предположим, че възпалителната микросреда дава отражение не само върху нивото на гликемията, но и на нейната стабилност в хода на оИМИ. Възрастта, от друга страна, се оказва негативно свързана с вариабилността на КГ на гладно и с нивото на инсулин, а също и с прКГ (в I етап на прочуването). Тези резултати показват, че с нарастване на възрастта пациентите реагират с по-слабо повишение на КГ при стресови ситуации и като цяло КГ показва по-слаби вариации при тях, вероятно израз на понижена реактивност на по-възрастния организъм. Като вземем предвид факта, че над 2/3 от участниците в нашето проучване са на възраст над 70 години, бихме могли да си обясним липсата на корелация на показателите за ГВ с тежестта на оИМИ и показателите за изход. В същото време нивото на инсулин изглежда е по-ниско при по-възрастни пациенти, което обяснява по-високата честота на Т2ЗД в напреднала възраст.

По отношение на пациентите с T23Д, известен и новооткрит, напълно очаквано отчетохме най-високи стойности на всички гликемични показатели спрямо останалите групи, с изключение на гликемичните индекси, за които вече стана дума, че доминират в групата със СХ. Много характерни бяха и наблюденията ни върху липидния профил, който показва значимо по-ниски нива на HDL-C и по-високи такива на TG при пациентите със 3Д в сравнение с тези без наличен такъв. В подкрепа на това са установената негативна връзка на HDL-C и позитивна такава на TG, от една страна, със срКГ на гладно и с HbA1c – от друга.

Във II етап на нашето проучване достоверно повече бяха жените със СХ спрямо тези с НГ и нT23Д. По-голям бе делът и на жените с известен T23Д, въпреки че не достигнаха статистически значима разлика. Въпреки че в I етап не регистрирахме междугрупови сигнификантни разлики в половото разпределение, във всички групи броят на засегнатите жени бе по-голям. Като цяло и в двата етапа, макар и без значима разлика, наблюдавахме лек превес на женския пол в общите извадки.

Съществуват редица доказателства за непропорционалното бреме на мозъчния инсулт върху женския пол. Резултати от Фрамингамското проучване показват, че във възрастта между 55 и 75 години рискът от инсулт през целия живот е по-голям за жените и това вероятно е свързано с по-голямата продължителност на живота при тях (Seshadri S, 2007). По-малки проучвания изследват промяната в риска от инсулт с възрастта според пола и наблюдават по-висока честота на инсулт при жените спрямо мъжете във възрастта под 30 години, обратната зависимост в зряла възраст и сходна или по-висока честота при жените във възрастта над 80 години (Vyasa MV, 2021; Madsen TE, 2020). Подобни са и нашите резултати, които макар да не включват хора на възраст под 40 години, демонстрират значим превес на мъжкия пол във възрастта под 70 години и на женския над тази възраст. Причината за тези различия се крие в съществуващи разлики между половете в някои от основните РФ за ИМИ, както и в наличието на специфични за жените РФ като продължителност на репродуктивния живот, употреба на орални хормонални контрацептиви, хормонална заместителна терапия и др. Както 3Д, така и АХ са свързани с по-висок риск от ИМИ при жените, като при тях този риск нараства при по-ниски нива на КГ на гладно и по-ниско САН спрямо мъжете. Допълнително, по-силно свързани с появата на инсулт при жените са също затлъстяването и предсърдното мъждене.

Значителната разлика между половете в групата с нT23Д в полза на мъжете говори за по-висока честота на недиагностицирани случаи на диабет при тях, вероятно резултат на недостатъчен скрининг и профилактика

при мъжкия пол. Това би могло да е свързано с по-ниска посещаемост на лекарски кабинет при мъжете и недостатъчна ангажираност за здравето, но все пак пациентите в тази група са твърде малко, за да се правят генерални заключения.

Като цяло при пациентите, изявяващи СХ, наблюдавахме завишени нива на възпалителни и стресови маркери, докато при тези със ЗД отчетохме промени в липидните показатели, характерни за вторичната дислипидемия при това заболяване, както и завишени нива на всички гликемични показатели, с изключение на индексите, базирани на HbA1c, които са характерни за СХ.

5. Прогностично значение на гликемията при остър исхемичен мозъчен инсулт

По отношение на разпространението на фатален край наблюдавахме сходна честота в двата етапа на проучването, а именно 25.77% за I етап и 24.56% за II етап, като делът на пациентите със СХ също бе сходен – 26.57% и 28.57% съответно. В I етап отчетохме съпоставим дял пациенти с летален изход между групите със СХ и Т23Д и значимо по-малък такъв в групата с НГ, докато във II етап значимо по-голям бе делът на починалите пациенти в групата със СХ спрямо тези с НГ и Т23Д. Поради възможността за погрешно попадане на пациенти със СХ в групата с Т23Д в I етап на проучването, имаме основание да предположим, че именно СХ се асоциира с повишен риск от фатален изход.

Най-лош функционален резултат при дехоспитализация се отчете в групата със СХ, демонстрирайки обаче разлика с гранична сигнификантност спрямо останалите групи. Що се отнася до тежестта на оИМИ при дехоспитализация, както и продължителността на болничен престой, не наблюдавахме достоверни разлики между групата със СХ и останалите три групи, макар болничният престой да бе най-продължителен в групата със СХ.

В I етап на нашето проучване значимо по-високи бяха нивата на прКГ в групата на починалите пациенти спрямо преживелите, докато във II етап, макар да бе налице същата тенденция, разликата не бе достоверна. Сравнителният анализ на гликемичните показатели разкри, че всички те са с по-високи стойности в групата с починалите пациенти, но значима разлика е налице единствено по отношение на срКГ на гладно в хода на пролежаването. Въпреки това обаче, наличието на сходни нива на прКГ между групата със СХ и групите със ЗД, при същевременно значимо по-голям дял пациенти с фатален край сред тези със СХ, говори в полза на по-лошо влияние на хипергликемията при приемане при пациентите без ЗД.

Както в I, така и във II етап на проучването, прКГ не показва корелация с леталния край, а също и с останалите показатели за изход от оИМИ. За разлика от нея обаче, при HbA1c-базираните гликемични индекси установихме слаба позитивна връзка с лошия функционален резултат от оИМИ на мИСХ и граничната такава на ИСХ. Понеже тази асоциация се оказва зависима от диабетния статус на пациентите, проведехме подгрупов анализ, който демонстрира явна връзка на всички гликемични индекси с функционалния резултат, но само при пациентите без ЗД. Тези резултати говорят в полза на прогностична стойност на гликемичните индекси, но не и на прКГ, но само при пациентите без хронично завишени нива на КГ.

Редица проучвания също установяват връзка на различни HbA1c-базирани гликемични индекси с неблагоприятен изход от оИМИ както по отношение на функционалния резултат (Sun Y, 2023; Shi X, 2025), така и спрямо смъртния изход, краткосрочен (Mi D, 2022) или дългосрочен (Zhu B, 2019; Zhang Y, 2024), а някои наблюдават и асоциация с удължен болничен престой (Shen D, 2024) или тежест на оИМИ при дехоспитализация (Yang CJ, 2017). И макар да съществува единодушие относно тази зависимост като цяло, разнопосочни са данните в литературата по отношение на влиянието на СХ, в частност на гликемичните индекси, в зависимост от диабетния статус на пациентите. Напълно логично изглежда СХ да се отразява по-тежко на пациентите без ЗД и редица проучвания показват точно това (Guo Y, 2021; Duan H, 2023). Тези наблюдения могат да се обяснят с клетъчна адаптация към хипергликемията, дължаща се на физиологични пренастройки към по-високи нива на КГ при пациентите със ЗД. Въпреки това някои колективи установяват връзка на СХ с неблагоприятен резултат независимо от диабетния статус (Ngiam JN, 2022; Shen D, 2024), а други откриват такава в извадка, съставена изцяло от хора със ЗД (Yang CJ, 2017; Mi D, 2022). Метаанализ върху 11 кохортни проучвания, публикуван в началото на миналата година, дава заключение, че високият ИСХ е свързан с по-лош клиничен изход след оИМИ, като дава предположение, че тези резултати може би са по-приложими за хора без диабет (Jiang Z, 2024). Същевременно друг по-скорошен метаанализ заключава, че по-високият ИСХ се свързва с по-висок риск от смъртност от всякаква причина при пациенти с оИМИ, независимо от диабетния статус (Esdaile H, 2024). Необходимо е да се натрупат повече данни, за да се установи в действителност дали прогностичната сила на гликемичните индекси е зависима от наличието на ЗД.

По отношение на прКГ като показател на СХ, разбира се, има проучвания, които наблюдават завишени нейни стойности при пациентите с оИМИ и летален край (Reiche EMV, 2019), както отчетохме и ние в I етап на нашето

изследване. Други допълнително намират връзка с по-лошата прогноза при оИМИ (Hasan N, 2012). Реално прКГ би била добър индикатор и нейната връзка с клиничния резултат би била по-изразена в кохорта от пациенти с тесен диапазон на HbA1c. В една такава ситуация фоновата гликемия би била сходна и абсолютната стойност на прКГ ще отрази по-адекватно острите промени в гликемията. В случай обаче на големи вариации в нивото на HbA1c, изходната гликемия също ще варира широко и това ще доведе до намаляване значимостта на прКГ като индикатор за СХ. Именно поради това става необходимо използването на специфични маркери за СХ, каквито са HbA1c-базираните гликемични индекси.

В нашето проучване наблюдавахме също така значимо по-високи средни сутрешни стойности на КГ при пациентите с фатален край, по-конкретно в групите с НГ и СХ. Корелационният анализ обаче показва, че срКГ на гладно е положително свързана с леталния край, а също и с лошия функционален резултат, при това независимо от диабетния статус, останалите РФ и възрастта на пациентите. Проведените регресионен и ROC анализ подкрепят участието на средните нива на КГ на гладно в прогнозирането на смъртния риск. По отношение на тежестта на оИМИ при дехоспитализация срКГ на гладно показва връзка с гранична сигнификантност.

В подкрепа на нашите резултати са данните на колектив от Китай (Mi D, 2017), който установява, че персистиращата хипергликемия през първите 24 часа от началото на оИМИ при пациенти без ЗД се свързва с повишен смъртен риск, за разлика както от пациентите, поддържащи нормогликемия, така и от тези, изявяващи се само с хипергликемия при приемане или на 24 час. Вероятно един от механизмите, свързан с този резултат, е неблагоприятното влияние на хипергликемията върху исхемичната пенумбра и потенциала ѝ да увеличава размера на исхемичната зона. Знае се, че за известно време пенумбралната зона остава жизнеспособна и именно през този период различни фактори могат да оказват неблагоприятно влияние върху нея. Предвид динамиката в процесите, които се развиват в тази зона, логично е не само прКГ, но и нейните последващи отклонения да оказват влияние. Baird и съавт. (2003) успяват да потвърдят и че персистиращата хипергликемия при 72-часово проследяване (представена както чрез срКГ от серийни измервания на капилярна КГ, така и чрез срКГ от ПГМ) е независимо свързана, включително и от диабетния статус, с разширението на инфарктната зона, което се асоциира с лош клиничен резултат. Друг възможен механизъм, свързващ персистиращата хипергликемия с неблагоприятен изход от оИМИ, е и повишената честота на хеморагична трансформация, наблюдавана при тези пациенти, за разлика от случаите с изходна хипергликемия или такава на 24-тия час (Mi D, 2017).

По отношение на показателите за гликемична вариабилност не установихме категорична асоциация с изхода от оИМИ, а единствено гранична значимост на връзката на CV 1-4 с тежестта на оИМИ при дехоспитализация и на ΔКГ с продължителността на болничен престой. Въпреки съществуващите данни за връзка на болничната смъртност при критични заболявания с високата ГВ (Egi M, 2006; Hsu CW, 2020), малко са наблюденията при остър инсулт. Повечето от тях са насочени към по-дългосрочни резултати, като показват независима асоциация на високата ГВ със смъртността на 3-я месец (Lin J, 2022). Същевременно Palaiodimou и съавт. (2021), чрез използване на ПГМ в продължение на 96 часа от инсулта, не разкриват връзка между 13 изследвани показателя за ГВ и 3-месечните клинични резултати, като е редно да уточним, че смъртността на 3-я месец не е изследвана, поради ниска честота на случаите. Анализирайки обаче и резултати за изход в рамките на хоспитализацията като вътреболнична смъртност, неврологично подобрене или влошаване, те установяват независима връзка на един от индексите за ГВ, а именно средна абсолютна глюкоза (MAG), с по-ниска вероятност от неврологично подобрене, отчетено чрез повишаване на NIHSS при дехоспитализация спрямо изходния. Авторите обсъждат вероятно по-краткосрочно въздействие на ГВ върху ранния неврологичен статус след инсулт.

Изглежда, че високата остра ГВ дава отражение върху резултатите и изхода от инсулт, но различните начини на дефиниране, както и методите за измерването ѝ несъмнено оказват влияние върху статистическия анализ. Като най-вероятна причина за нашите колебливи резултати можем да посочим малкото измервания на КГ и оценката основно на КГ на гладно, но не и на нейните дневни вариации. Със сигурност оценка на показателите за ГВ чрез използване на системи за ПГМ би дала най-достоверен резултат, но към момента лимитирани са подобни проучвания при пациенти с остър инсулт. Друг момент, с вероятно влияние върху получените от нас резултати, е вече обсъдената по-слаба вариация на КГ при по-възрастни пациенти, каквито са и болшинството от нашите участници.

В обобщение, установихме индиректни данни за повишен смъртен риск при пациентите със СХ. Наблюдавахме връзка на гликемичните индекси, но не и на прКГ, с лошия функционален резултат, което е в подкрепа на тезата, че те по-добре идентифицират високорисковите пациенти. Като маркери, които отразяват по-точно СХ независимо от фоновата КГ, показаме, че острата хипергликемия при критично заболяване оказва неблагоприятен ефект при пациентите, които не са привикнали към хронично завишени нива на глюкозата. Нивата на срКГ на гладно положително коре-

лираха както с лошия функционален резултат, така и с леталния изход, и то независимо от наличието на ЗД. Бе демонстрирано също така, че средните стойности на КГ на гладно в хода на хоспитализацията значимо прогнозират смъртния изход. Тези резултати свързват персистиращата хипергликемия с неблагоприятен изход, при това независимо от диабетния статус на пациентите. Вероятно ГВ се асоциира с неблагоприятен изход от оИМИ, но са необходими допълнителни проучвания чрез системи за ПГМ, които да потвърдят това.

6. Други фактори с прогностично значение при остър исхемичен мозъчен инсулт

И в двата етапа на нашето проучване установихме, че починалите пациенти са на значимо по-голяма възраст от преживелите. В допълнение отчетохме положителна връзка на възрастта с леталния изход, а също и с функционалния резултат във втори етап. Предвид предимното засягане на по-възрастни пациенти от оИМИ, каквито са и болшинството от нашите болни, както и високата честота на придружаващи заболявания сред тях, чийто брой също положително корелира с функционалния резултат, очаквани са асоциациите с показателите за изход.

Данни от САЩ показват, че инсултът е петата водеща причина за смърт при мъжете, но трета такава при жените и тази статистика се задържа през годините (Heron M, 2021). Някои проучвания съобщават, че жените имат по-висока смъртност от инсулт в сравнение с мъжете (Appelros P, 2009; Thrift AG, 2009), докато други не отчитат подобни наблюдения (Kapral MK, 2005; Abdu H, 2022). Вероятно разликата в полза на жените се дължи на обичайно по-голямата им възраст при проява на инсулт, т.к. проучвания с проведена корекция спрямо възрастта показват точно обратното, а именно по-ниска смъртност при жените (Niewada M, 2005; Olsen TS, 2007). В нашето проучване, макар и без статистическа значимост, делът на мъжете бе по-голям сред починалите пациенти, без оглед на възрастта им. Наблюдавахме обаче значимо по-голям дял засегнати от оИМИ мъже във възрастта под 70 години и по-голямата честота на засягане на женския пол във възрастта над 70 години. Същевременно отчетохме по-голяма смъртност при хората над 70-годишна възраст, които представляваха и по-голямата част от нашата извадка. Независимо от това разпределение, установихме сходна смъртност между половете и в двете възрастови групи. Възможно обяснение за тези наблюдения е именно по-голяма преживяемост при жените спрямо мъжете

над 70-годишна възраст. По отношение на хората под 70 години обаче не можем да правим обобщаващи заключения поради малкия брой пациенти с фатален край.

От придружаващите заболявания значимо по-висока бе честотата на предсърдно мъждене и СН при починалите спрямо преживелите пациенти. Проведеният от нас поданализ показва, че повишената честота на предсърдно мъждене е за сметка на пациентите с Т2ЗД. По отношение на СН наблюдавахме по-високата ѝ честота единствено при починалите пациенти със СХ спрямо преживелите. Това би могло да се обясни със значителния дял пациенти в групата със СХ с налична СН като придружаваща патология, както и значимо по-големия дял починали пациенти именно в тази група спрямо останалите. Вероятно тези две придружаващи заболявания имат особено значение при пациентите с оИМИ, предвид аналогични данни и на други колективи (Tziomalos K, 2017; Zhang B, 2020) за повишената им честота при пациентите с неблагоприятен изход, а екип от Тайланд (Krongsut S, 2024) ги откроява сред РФ за оИМИ като свързани с повишена честота на вътреболнична смъртност, при това независимо от диабетния статус.

При пациентите с фатален изход очаквано наблюдавахме значимо по-тежък оИМИ, който положително корелира не само с леталния край, но и с лошия функционален резултат, а също и с тежестта на оИМИ при дехоспитализация. Негативно свързана с леталния изход се оказва продължителността на болничен престой. Неминуемо тежестта на оИМИ е водещ фактор, оказващ влияние върху изхода от инсулта, и нашите резултати са в подкрепа на тази теза – участие във финалния редуциран модел на проведения от нас регресионен анализ за прогнозиране на смъртен изход, както и най-голяма площ под кривата от ROC анализа именно за тежестта на оИМИ при приемане.

Допълнително при починалите пациенти отчетохме значимо по-високи нива на кортизол, който също както тежестта на оИМИ при приемане положително се асоциира с леталния край, с лошия функционален резултат и с тежестта на оИМИ при дехоспитализация. Вероятно е обаче кортизолът не само да корелира с тежестта на инсулта, но и да е независимо свързан с неблагоприятния резултат при тези пациенти, за което свидетелстват данни, че продължителното излагане на повишени кортизолови нива оказва невротоксичен ефект (Barugh AJ, 2014). Някои проучвания установяват, че високите нива на кортизол независимо предсказват смъртния изход (Anne M, 2007), както и лошия функционален резултат (Neidert S, 2011), според други съществува връзка с ранната смъртност в рамките на 7 дни от началото на инсулта, но не и със смъртността или лошия функционален изход на 3-тия

месец (Christensen H, 2004), докато трети изобщо не откриват подобни зависимости (Zierath D, 2011). Нашите резултати са в подкрепа на тезата за независимата, включително и от тежестта на оИМИ, връзка на кортизола с тези показатели, а регресионният анализ и второто място в ROC анализа подчертават значимата му роля в прогнозирането на смъртен изход.

Интерес представляват установените от нас сигнификантно по-високи нива на кортизол при жените спрямо мъжете, които изглежда са за сметка на пациентите с фатален край, т.к. за разлика от тях при преживелите оИМИ пациенти не се установяват полови разлики в нивата на кортизол. Същевременно тенденцията за по-високи кортизолови нива при починалите е налице както в общата извадка, така и при двата пола поотделно, а асоциацията на кортизола с леталния изход е независима от пола на пациентите. Възможно е обяснението на това, жените да демонстрират по-високи кортизолови нива, да се крие в преобладаването на женския пол в групата със СХ, където смъртността е отчетливо по-висока спрямо останалите групи съобразно гликемичния статус, а както вече бе отбелязано, кортизолът достига най-високи нива именно сред пациентите със СХ – израз на по-силна стресова реакция и по-тежък оИМИ.

Освен възможния невротоксичен ефект на хиперкортизолемията, известен е нейният имunosупресивен ефект, свързан с повишен риск от инфекции, вероятно допринасящ за неблагоприятния изход при тези пациенти. Нашите резултати показват права връзка на кортизола с броя на левкоцитите, неутрофилите, както и с нивото на CRP и TNF- α . В допълнение открихме позитивна корелация с възрастта на пациентите и броя на РФ за оИМИ, които също биха имали принос към неблагоприятния изход.

В I етап на нашето проучване наблюдавахме значимо по-голям левкоцитен брой при починалите пациенти в сравнение с преживелите, както и позитивна връзка между нивото на левкоцитите и леталния край. Във II етап отчетохме същата тенденция в броя на левкоцитите, макар да не бе достигната сигнификантност, а права зависимост установихме с функционалния резултат и болничния престой. За сметка на това анализът на ДКК разкри значимо по-голям брой на неутрофилите, по-малък такъв на базофилите и лимфоцитите, както и по-високи стойности на отношението Neutro/Lympho при починалите спрямо преживелите пациенти. Корелационният анализ показва, че неутрофилите положително корелират с функционалния резултат и леталния край, еозинофилите са негативно свързани с функционалния изход, а базофилите и лимфоцитите освен с функционалния резултат, негативно корелират и с леталния изход. Несъмнено показателите от белия кръвен ред участват в процесите, които се развиват при оИМИ. Zierath и

съавт. (2018) също наблюдават, че лимфопенията е свързана с по-лош функционален изход от оИМИ. И за широко проучваното през последните години отношение Neutro/Lympho има съобщения за положителна асоциация с лошия функционален резултат и смъртността при оИМИ (Zheng L, 2024; Rougaz T, 2024). Нашите резултати също демонстрираха позитивна връзка на отношението Neutro/Lympho с функционалния изход и леталния край, при това, за разлика от неутрофилите, независимо от тежестта на оИМИ при приемане. Предвид резултата и от проведенния ROC-анализ, както и участието на отношението Neutro/Lympho във финалния регресионен модел за предсказване на смъртен изход, се подчертава ролята на този показател като прогностичен маркер.

Възпалителният маркер CRP също демонстрира значими разлики между групите съобразно изхода от оИМИ. Той показва права асоциация не само с леталния изход, а също и с функционалния резултат и болничния престой. Други изследователски колективи също откриват подобни зависимости по отношение на CRP и леталния изход (Kulaba N, 2024), както и функционалния резултат (Alfieri DF, 2020), а метаанализ заключава в полза на рутинната употреба на CRP за стратификация на риска от смърт при пациенти с оИМИ, предвид наблюденията, че повишеното ниво на маркера е свързано с повишен риск от смъртност по всякаква причина при тези пациенти (Yu B, 2019).

Друг интересен момент, наблюдаван и в двата етапа на проведеното от нас изследване, са разликите в показателите на липидния профил, а именно значимо по-ниски нива на общ холестерол и LDL-C при пациентите с фатален край. В допълнение и в двата етапа показателите бяха негативно свързани с леталния изход, а общият холестерол отделно показва и негативна връзка с функционалния резултат, като наблюдаваните зависимости бяха независими от провеждането на статиново лечение. Бихме могли да предположим, че при пациентите с фатален край, асоцииран с по-високи нива на серумен кортизол, се наблюдава редукция в нивата на холестерол, предвид ролята му на прекурсор в кортизоловата синтеза. Не регистрирахме обаче корелационна връзка на кортизола с липидните показатели. Друга гледна точка е тази за неврозащитната роля на холестерола, изразяваща се в насърчаване на ангиогенезата в тъкан под хипоксия, роля в процеса на автофагия при инсулт, мозъчното функционално възстановяване, както и участие в насочването на аксони и образуването на синапси. Добре известни са на практика високите плазмени нива на общ холестерол и LDL-C като РФ за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване. Но докато ролята им при коронарна болест на сърцето е категорична, то влиянието им при инсулт ос-

тава спорно и все още е обект на проучвания. Общият холестерол и LDL-C могат наистина да действат като рисков фактор за мозъчносъдова болест, но също така играят важна роля за възстановяването на мозъчната увреда след началото на инсулта. В подкрепа на това твърдение са редица доклади, отчитащи, от една страна, че високите нива на общ холестерол при приемане са свързани с повишена дългосрочна преживяемост след ИМИ (Markaki I, 2014), а от друга, че ниските нива на общ холестерол се асоциират с по-лош дългосрочен функционален резултат (Zhao W, 2016), тези на LDL-C в препоръчителния диапазон – с ниска обща преживяемост след ИМИ (Freitas-Silva M, 2020), както и че при пациентите, починали в рамките на болничния престой, се наблюдават значимо по-ниски нива на общ холестерол и LDL-C (Zhang B, 2020). И все пак не всички изследователи отчитат подобни зависимости (Wang H, 2019), което според Kim и съавт. (2024) се дължи на диференцираното влияние на нивото на LDL-C при различните подтипове ИМИ. Вероятно значение имат и фактори като поредност на инсулта, разпространение на дислипидемията, нейния контрол, в частност статиново лечение. Въз основа на всичко изброено считаме, че са необходими допълнителни проучвания, които да разгадаят сложните взаимоотношения между факторите, асоциирани с липидните показатели, както и тяхната роля по отношение изхода от оИМИ.

Допълнително в I етап на нашето проучване отчетохме значимо по-високи нива на креатинин при пациентите с фатален спрямо тези с благоприятен изход, както и положителна връзка на креатинина с леталния край, което не се потвърди във II етап, макар да наблюдавахме същата тенденция в нивото му. Там отчетохме негативна връзка на изчислената гломерулна филтрация с лошия функционален резултат, която обаче се губи след корекция за тежест на оИМИ при постъпване. Допълнително във II етап на проучването наблюдавахме сигнификантно по-високи нива на уреята при починалите пациенти, както и положителна корелация на нивото ѝ с функционалния резултат и леталния изход, която се оказва независима от тежестта на оИМИ при приемане, въпреки сходната зависимост с показателите за изход. Същевременно проведените от нас регресионни анализи показват, че уреята намира място в прогнозирането на тежестта на оИМИ, но не и на смъртния изход. Изглежда уреята има потенциал да повлиява тежестта на оИМИ, както и краткосрочния летален изход, но са необходими допълнителни проучвания в тази насока, които да потвърдят това.

От показателите за изход установихме, че PGRN показва права връзка с тежестта на оИМИ при дехоспитализация, но не и с леталния край или функционалния резултат. Такива наблюдения обаче имат Xie и съавт. (2016),

но при тях резултатът е отчетен на 6-ия месец от оИМИ, което несъмнено има значение.

Докладвани са по-високи нива на инсулин при преживелите оИМИ (Reiche EMV, 2019), както и при тези с по-добър функционален резултат (Alfieri DF, 2020), което не бе налице при нашата извадка.

В заключение, най-категорични са резултатите от проведения регресионен анализ, който отличава тежестта на оИМИ при приемане, кортизола и срКГ на гладно като показателите, които статистически значимо прогнозират смъртния изход, както и от ROC анализа, който потвърждава тяхното най-силно влияние по отношение на смъртния изход, но в допълнение, макар и с по-малка значимост, разкрива влиянието и на отношението Neutro/Lympho, броя на неутрофилите и CRP.

VI. ИЗВОДИ

1. Гликемичните нарушения са широко разпространени при пациентите с оИМИ, което налага адекватната им оценка.
2. Базираните на HbA1c гликемични променливи са по-добри детерминанти на СХ в сравнение с абсолютната стойност на КГ.
3. Стресовата хипергликемия се наблюдава по-често при пациентите с по-тежък оИМИ.
4. Стресовата хипергликемия се свързва с лош функционален резултат от оИМИ при пациентите без ЗД и вероятно се асоциира с повишен риск от фатален изход.
5. Персистиращата хипергликемия се свързва с лош функционален изход от оИМИ и летален край независимо от диабетния статус на пациентите.
6. Нивата на кортизол служат за адекватна оценка на стресовата реакция при оИМИ.
7. Високите нива на кортизол са независимо свързани с лош функционален изход и с фатален край от оИМИ.
8. Високите стойности на отношението Neutro/Lympho се асоциират с по-тежък инсулт и демонстрират независима връзка с лош функционален изход и с фатален край от оИМИ.
9. Маркерът програнулин намира приложение в оценката на тежестта на оИМИ, но допълнителни проучвания са необходими за определяне на ролята му в прогнозиране на изхода от инсулта.

VII. ПРИНОСИ

С оригинален характер:

1. Според нашите знания за първи път в страната се изследва разпространението на СХ при оИМИ и се използват гликемични индекси за оценката ѝ.
2. Според проучената литература за първи път се съпоставят гликемичните индекси с нивата на кортизол при оценка на стресовата реакция.
3. За първи път се анализира маркерът PGRN едновременно при пациенти с оИМИ и различен гликемичен статус.

С потвърдителен характер:

1. В нашето проучване установихме, че гликемичните индекси дават по-добра оценка на СХ в сравнение с абсолютната стойност на прКГ, което съответства на повечето наблюдения в световен мащаб.
2. Потвърдихме, че СХ се наблюдава при пациенти с по-тежък оИМИ, както и наблюдавахме по-висока смъртност в групата на СХ, но не установихме директна връзка на СХ с леталния край.
3. Потвърдихме малкото публикувани наблюдения, че PGRN може да се използва за оценка на тежестта на оИМИ, но не наблюдавахме връзка с прогнозата, с изключение на тежестта на оИМИ при дехоспитализация.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемичният мозъчен инсулт в световен мащаб е водеща причина за смъртност и дългосрочна нетрудоспособност, а СХ често го съпътства. В този смисъл концепцията за СХ е актуален проблем в ежедневната клинична практика, включително и нейната прогностична значимост при лица с оИМИ.

Основна цел на нашето проучване бе да потърсим връзка между гликемичните нарушения и изхода при пациенти с оИМИ, както и асоциация с метаболитни и възпалителни маркери. На първо място установихме, че гликемичните нарушения са широко разпространени при пациентите с оИМИ, което налага адекватната им оценка. В подобна ситуация на остро заболяване, предвид възможността за СХ, не може да се разчита на абсолютната стойност на КГ за поставяне на диагноза ЗД или откриване на предиабетно състояние. Използването на орален глюкозо-толерантен тест в случая би било некоректно, а провеждането му в амбулаторни условия след овладяване на състоянието често се пропуска. Острите заболявания не оказват влияние върху стойността на HbA1c, поради което в такива случаи той е по-подходящ показател за оценка на гликемичния статус на пациентите.

За СХ считаме рязкото повишаване на нивата на КГ спрямо обичайните във връзка с остро състояние, което има транзитoren характер. Предвид, че фоновата КГ е важна за диференциране на пациентите със СХ, навлиза използването на HbA1c-базирани гликемични променливи, за които потвърдихме, че са по-добри детерминанти на СХ в сравнение с абсолютната стойност на КГ.

За да оценим по-точно стресовия отговор, изследвахме нивата на серумен кортизол и ги съпоставихме с HbA1c-базираните гликемични променливи, както и с абсолютната стойност на КГ. Анализът на показателите съобразно тежестта на оИМИ показва, че СХ се асоциира с по-тежък оИМИ, а базираните на HbA1c гликемични променливи дават по-добра оценка на стресовата реакция в сравнение с абсолютната стойност на КГ, при това независимо от наличието на ЗД, както и че серумните нива на кортизол могат да се използват за адекватна оценка на тежестта на оИМИ. Освен огледало на стресовата реакция обаче, получихме данни, че високите нива на кортизол са независимо свързани с неблагоприятен резултат при пациентите с оИМИ. Отчетохме връзка на СХ с лош функционален изход от оИМИ при пациентите без ЗД, макар да не установихме директна асоциация с леталния край. Персистиращата хипергликемия обаче, се оказва свързана с лош

функционален резултат и летален изход от оИМИ независимо от диабетния статус на пациентите.

Като изключим показателите за стресова реакция, наблюдавахме, че тежестта на оИМИ се асоциира също и с възпалителни маркери като левкоцити, неутрофили, отношение Neutro/Lympho и CRP, както и с противовъзпалителния маркер PGRN. Що се отнася до съотношението Neutro/Lympho отчетохме също независима връзка с лош функционален изход и фатален край от оИМИ. Не успяхме да установим категорични данни за прогностична роля на PGRN по отношение на изхода от инсулта, но допълнителни проучвания в тази насока биха дали отговор на този въпрос.

IX. ПУБЛИЧНОСТ

Пълнотекстови публикации:

1. Янева Ж, Бояджиева М, Христозов К, Цалта-Младенов М. Стресова хипергликемия при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт. *Ендокринология*. 2018; 3; 151-160.
2. Янева Ж, Бояджиева М. Относителна хипергликемия и HbA1c-базиран гликемични променливи – литературен обзор. *Варненски медицински форум*. 2022; 11(1); 73-77. doi: 10.14748/vmf.v0i0.8420.
3. Янева Ж, Бояджиева М. Значение на стресовата хипергликемия при остър исхемичен мозъчен инсулт – литературен обзор. *Варненски медицински форум*. 2022; 11(2); 133-139. doi: 10.14748/vmf.v11i2.8578.
4. Yaneva Z, Tsalta-Mladenov M, Bocheva Y, Hristozov K, Boyadzhieva M. Cortisol levels and HbA1c-based glycemic variables for the assessment of stress response in acute stroke. *Scripta Scientifica Medica*. 2023; 55(2). doi: 10.14748/ssm.v55i1.9277.

Участия в научни форуми:

1. Янева Ж, Бояджиева М, Христозов К. Стресова хипергликемия при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт. – 11-ти Национален конгрес по ендокринология. Пловдив, 11-13 октомври 2018, устна презентация – публикувано резюме.
2. Yaneva Z, Boyadzhieva M, Bocheva Y. Relationships between stress hyperglycemia, mortality prevalence and some laboratory parameters in patients with acute ischemic stroke. – IFCC WorldLab Congress, Seoul, June 26-30, 2022, poster session – публикувано резюме.
3. Янева Ж, Бояджиева М. Гликемични нарушения при остър исхемичен мозъчен инсулт. – Трета национална конференция по инсулт, 03-04 юни 2023, МУ-Варна – устна презентация.
4. Янева Ж, Цалта-Младенов М, Бочева Я, Бояджиева М. Глюкометаболични маркери за оценка на стресовата реакция при остър инсулт – Национален конгрес по ендокринология. Пловдив, 12-14 октомври 2023, устна презентация – публикувано резюме.

Х. НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

„Гликемия при остър исхемичен мозъчен инсулт – прогностично значение и връзка с метаболитни и възпалителни маркери“ – финансиран от Фонд „Наука“ на МУ – Варна (проект за научно изследване № 19033 от 2019 г.)

Научното изследване е одобрено за провеждане от Комисията по етика на научните изследвания към МУ – Варна, протокол № 92 / 02.04.2020 г.

БЛАГОДАРНОСТИ

Бих искала да изкажа своята благодарност на научния ми ръководител доц. М. Бояджиева за идеята, безценните съвети и подкрепа по време на разработването на настоящия дисертационен труд. Благодаря на доц. М. Цалта и медицинските сестри от Втора клиника по нервни болести за съдействието при подбора на пациенти за проучването; на доц. Я. Бочева и нейния екип от Централна клинична лаборатория за изработването на лабораторните проби. Не на последно място благодаря на семейството ми за безкрайното търпение, разбиране и подкрепа.