МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

УС ПО КАРДИОЛОГИЯ

Д-р Димитър Тихомиров Христов

КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ПЕНТРАКСИН 3 ПРИ БОЛНИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО, КОИТО НЕ ПОДЛЕЖАТ НА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИОННА ПРОЦЕДУРА

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на научна и образователна степен
„ДОКТОР“

Научна специалност „КАРДИОЛОГИЯ“, шифър 03.01.47

Научен ръководител:
Проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.

Научни рецензенти:
Проф. д-р Йото Йотов, д.м.
Доц. д-р Елена Димитрова, д.м.

Варна
2026

Дисертационният труд е представен на 126 страници и съдържа 30 фигури и 23 таблици. Библиографията обхваща общо 211 литературни източника, от които 206 на латиница и 5 препратки към уеб страници.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет на Катедра по кардиология и ревматология при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Научно жури

Председател

Проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.

Външни членове

Доц. д-р Елена Светлозарова Димитрова, д.м.
Доц. д-р Васил Димитров Велчев, д.м.
Доц. д-р Стефан Найденов Нейденов, д.м.

Резервен външен член

Проф. д-р Жанета Георгиева Тянева, д.м.

Вътрешни членове

Проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.
Доц. д-р Антония Руменова Кишева, д.м.

Резервен вътрешен член:

Доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.

Защитата на дисертационният труд ще се състои на 17.11.2026 г. от 13:00 часа в зала 401 на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, на открито заседание на научното жури.

Материали по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и в електронен вид на сайта на МУ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 5

1. ВЪВЕДЕНИЕ 7

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО 9
2.1. Цел 9
2.2. Задачи 9

3. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ 10
3.1. Участници 10
3.1.1. Критерии за включване 10
3.1.2. Критерии за изключване 10
3.2. Дизайн на проучването 11
3.3. Методи 11
3.3.1. Структурирано интервю 11
3.3.2. Клиничен преглед 11
3.3.3. Лабораторни изследвания 12
3.3.4. Инструментални изследвания 12
3.3.5. Статистически методи и анализ 12

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ 16
4.1. Демографска характеристика на участниците в проучването 16
4.2. Рисков профил на изследваната кохорта 19
4.3. Пентраксин 3 22
4.3.1. Обсъждане 27
4.3.2. Пентраксин 3 и традиционните рискови фактори 27
4.3.3. Обсъждане 29
4.3.4. Пентраксин 3 и С-реактивен протеин 30
4.3.5. Обсъждане 30
4.3.6. Пентраксин 3 при пациенти с дислипидемия на терапия със статин 32
4.3.7. Обсъждане 32
4.4. Пентраксин 3 и Сиатълския въпросник за стенокардия 34
4.4.1. Пентраксин 3 и разделът „Физическо ограничение“ 35
4.4.2. Пентраксин 3 и разделът „Честота на ангинозната симптоматика“ 39
4.4.3. Пентраксин 3 и разделът „Качество на живот“ 44

4.4.4. Обсъждане 45
4.5. Пентраксин 3 и разпространение на коронарната атеросклероза 48
4.5.1. Обсъждане 51
4.6. Пентраксин 3 и клинично проследяване 52
4.6.1. Обсъждане 61
5. ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ 65
6. ИЗВОДИ 68
7. ПРИНОСИ 69
7.1. Приноси с оригинален характер 69
7.2. Приноси с потвърдителен характер 69
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 70
9. БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ 70
10. НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО 71
11. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 72

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на кирилица

ИБС Исхемична болест на сърцето

ОКС Остър коронарен синдром

ХБ Хипертонична болест

ЗД Захарен диабет

НАП Нестабилна ангина пекторис

ФИ Фракция на изтласкване

ИТМ Индекс на телесна маса

ТДР Теледиастолен размер

ТСР Телесистолен размер

ФС Фракция на скъсяване

ЛК Лява камера

ЛПД Лява предна десцендентна артерия

ДКА Дясна коронарна артерия

ЛЦА Лява циркумфлексна артерия

АХ Артериална хипертония

Съкращения на латиница

HsCRP High sensitivity C-reactive protein (високочувствителен С-реактивен протеин)

ESC European Society of Cardiology (Европейско дружество по кардиология)

ASCVD Atherosclerotic Cardiovascular Disease (атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания)

PTX3 Pentraxin 3 (Пентраксин 3)

PCI Percutaneous coronary intervention (перкутанна коронарна интервенция)

MACE Major adverse cardiovascular events

LDL Low-density lipoprotein (липопротеин с ниска плътност)

HDL High-density lipoprotein (липопротеин с висока плътност)

ELISA Enzime-linked immunosorbent assay (ензимно-свързан имуноабсорбентен анализ)

QCA Quantitative coronary angiography (квантитативна коронарна ангиография)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е водеща причина за смърт и инвалидизация в света. През 2020 г. в световен мащаб 244,1 милиона души са страдали от ИБС, като в по-голяма степен са засегнати мъжете и хората, живеещи в слабо икономически развити държави (Tsao и сътр., 2022). Основен субстрат за развитие на остър и хроничен коронарен синдром е коронарната атеросклероза. Атеросклерозата е многофакторен процес с дълъг латентен период като централно място в нейната патогенеза заема възпалението. Ролята на възпалението в развитието на атеросклерозата е отбелязана още през XIX век от патолозите – Рокитански и Вирхов, но без да бъдат напълно изяснени патогенетичните механизми (Mayerl и сътр., 2006). Днес е ясно, че възпалението е първичен, инициращ и поддържащ фактор в прогресията и усложненията на атеросклерозата.

Разглеждането на атеросклерозата като възпалителен процес поражда интерес към възпалителните биомаркери с оглед оценка на тяхната предиктивна стойност при пациенти с ИБС. Изследвани са различни възпалителни биомаркери в контекста на ИБС като все още е затруднено пълното им клиничното интегриране в ежедневната практика. Пентраксините са група протеини, които имат филогенетично съхранена обща структура, но и специфична аминокиселинна последователност, която е уникална за всеки протеин. Разделят се на къси и дълги пентраксини, като към първата група спадат С-реактивният протеин (CRP) и серумен амилоид Р, докато във втората група попада пентраксин 3 (PTX3). Разликата в специфичната структура на всеки протеин от суперфамилията е N-терминалният регион, с което се обясняват и техните различни биологични функции (Wang и сътр., 2020; Casula и сътр., 2017). В най-голяма степен до момента е проучен високочувствителният С-реактивен протеин (hsCRP) (Arnett и сътр., 2019; Mach и сътр., 2025). Пентраксин 3, открит през 90-^{те} години на XX век, е прототипът на дългите пентраксини. Той е специфичен биомаркер отразяващ локалното съдово възпаление и се произвежда от клетки, имащи участие в прогресията на атеросклерозата: ендотелни клетки, макрофаги и гладкомускулни клетки (Jenny и сътр., 2014). Пентраксин 3 е част от вродения имунитет (Breviario и сътр., 1992). Неговата патогенетична роля е свързана с потенциране на ендотелната дисфункция, инхибиране на неоангиогенезата и увеличаване на оксидативния стрес (Xingyan и сътр.,

2024). Биомаркерът участва в множество взаимодействия и се завишава при възпалителни процеси, остро бъбречно увреждане, хронично бъбречно заболяване, при пациенти на хрониодиализа, бронхиална астма, чернодробна цироза, инсулт, автоимунни заболявания (ревматоиден артрит, прогресивна системна склероза), васкулити на малките съдове (Churg-Straus синдром, грануломатоза на Wegener), възпалителни чревни заболявания, бременност, преeклампсия, карциноми (на гърдата, белия дроб, хепатоцелуларен, простатен, глиом, меланом, липосарком) (Cozzi и сътр., 2012; Deban и сътр., 2011; Fazzini и сътр., 2001; Iwata и сътр., 2009; Kato и сътр., 2008; Luchetti и сътр., 2000; Mauri и сътр., 2010; Nenova и сътр., 2023; Zhang и сътр., 2022). Наличието на тези заболявания го правят с ниска специфичност за оценка на сърдечно-съдовия риск и съпътстващото съдово възпаление. При здрави доброволци медианните стойностите на PTX3 са ~ 2 ng/mL (Ristagno и сътр., 2019). Липсват стандартизирано приети референтни стойности за биомаркера.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1. Цел

Да се дефинира риска от рехоспитализации при болни от исхемична болест на сърцето, при които реваскуларизационните процедури не са опция чрез изследване нивата на пентраксин 3.

2.2. Задачи

1. Да се определи изходното ниво на пентраксин 3 в изследваната група;

2. Да се направи корелация между изходните стойности на пентраксин 3 и резултатите от разделите на Сиатълския въпросник за стенокардия;

3. Да се проследи броят на рехоспитализациите с повторно проведена селективна коронарна ангиография с/без перкутанна коронарна интервенция по повод на акцелерация на ангинозната симптоматика (нестабилна ангина пекторис, фатален и нефатален миокарден инфаркт) при пациентите в хода на проследяването;

4. Да се направи корелация между изходните нива на пентраксин 3 и събитията описани в задача 3;

5. Идентификация на група с повишен риск на база на проследяваните показатели.

3. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

3.1. Участници

В проучването се включиха 80 пациенти. Проучването се проведе във Втора клиника по кардиология – инвазивна към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна в периода от декември 2022 г. до януари 2025 г. Пациентите бяха проследени клинично за рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика (нестабилна ангина пекторис, фатален и нефатален миокарден инфаркт) с проведени последващи селективна коронарна ангиография (СКАГ) ± перкутанна коронарна интервенция (PCI) до септември 2025 г.

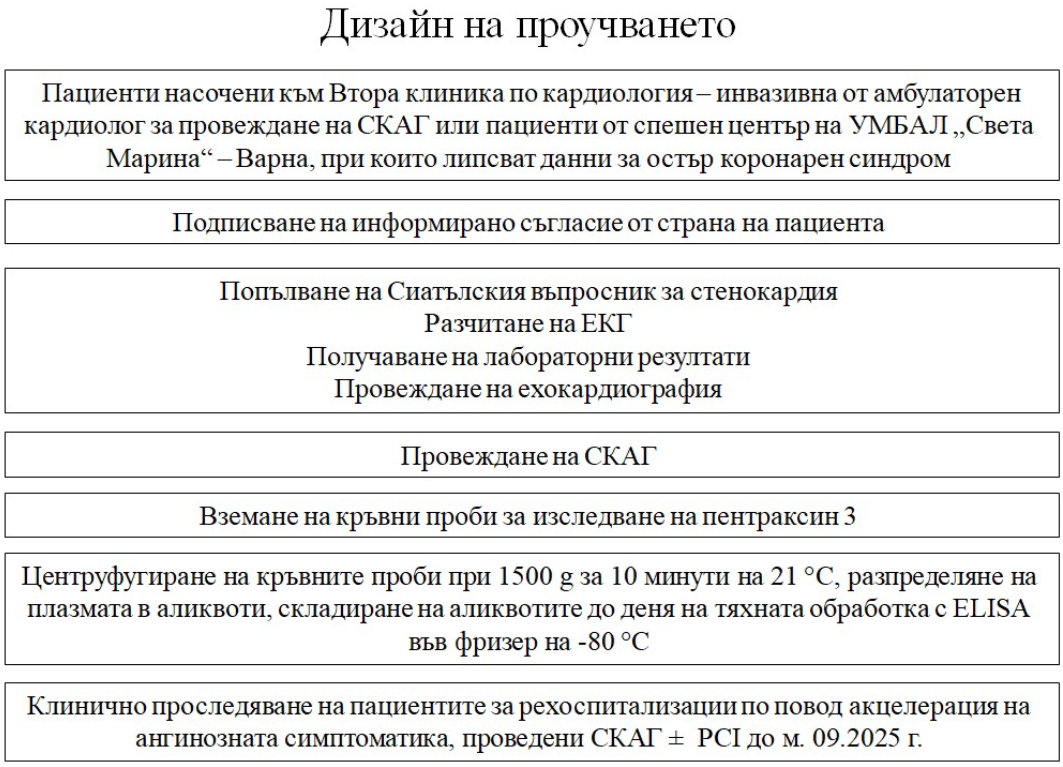
3.1.1. Критерии за включване

- Възраст до 70 години;
- Коронарна атеросклероза доказана чрез селективна коронарна ангиография, неизискваща реваскуларизация, с установена < 70% стеноза по лумен в поне една коронарна артерия, използвайки квантитативна коронарна ангиография или пациенти с дифузна коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура;
- Пациенти подписали информирано съгласие;

3.1.2. Критерии за изключване

- Наличие на хронично бъбречно заболяване или остра бъбречна увреда (гломерулна филтрация eGFR < 60 mL/min/1,73m^2);
- Данни за възпалително заболяване (пневмония, уроинфекция и др.);
- Автоимунно заболяване;
- Карцином;
- Бременност;
- Синдром на поликистозните яйчници;
- Доказана чернодробна цироза;
- Високостепенни (хемодинамично значими) клапни пороци;
- Пациенти, при които липсват ангиографски данни за коронарна атеросклероза;
- Перкутанна коронарна интервенция преди < 1 година;

3.2. Дизайн на проучването



3.3. Методи

3.3.1. Структурирано интервю

Анамнеза бе снета от всеки участник като получената информация попълнихме в клинична карта на участника. Попълнихме информация относно възраст, пол, рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания, придружаващи заболявания, фамилна анамнеза и провежданото медикаментозно лечение със съответните дози. Получихме лиценз за използването на Сиатълския въпросник за стенокардия (Seattle Angina Questionnaire, SAQ) за целите на проучването от CV Outcomes, Inc., USA. Информация относно ангинозната симптоматика се получи от всеки пациент след собственоръчното му попълване или с помощ от главния изследовател. Използва се преведен от създателите на въпросника вариант на български език (Spertus и сътр., 1995).

3.3.2. Клиничен преглед

От клиничния преглед се взеха данни относно стойностите на артериалното налягане, сърдечната честота, измерване на ръст и тегло с оглед изчисление на индекса на телесна маса (ИТМ), използвайки стандартна формула за всеки участник ИТМ = телесно тегло (kg)/ръст (m^2).

3.3.3. Лабораторни изследвания

Кръвта за изследване на биохимични показатели: тропонин I (TnI), LDL-C, HDL-C, общ холестерол, триглицериди и С-реактивен протеин се обработи в централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна. Кръвните проби за изследване на пентраксин 3 в плазма се взеха чрез венепункция сутринта след провеждане на селективната коронарна ангиография и след период на 12-часово гладуване. Разпределиха се в два вакутейнера с по 3 mL венозна кръв във всеки, използвайки затворена система за отделяне на плазма с антикоагулант Vacutainer EDTA на фирмата Beckton, Dickinson and Company. Анализът на пробите се осъществи чрез готов тестов набор Human PTX3 ELISA kit на фирмата Thermo Fisher Scientific, USA, каталожен номер Invitrogen EH386RB с чувствителност (праг на откриване) 0,08 ng/mL и линеен обхват 0,08–20 ng/mL. Спазиха се всички препоръки за обработка на пробите според протокола на производителя.

3.3.4. Инструментални изследвания

С оглед изключване наличието на хемодинамично значими клапни пороци, както и за определяне на размерите на лява камера и левокамерната помпена функция, всеки пациент премина трансторакално ехокардиографско изследване преди провеждане на СКАГ, измервайки теледиастолния размер (ТДР) и телесистолния размер (ТСР) на лява камера (ЛК) от стандартна парастернална позиция по дългата ос. Използвайки метода на Teicholz се определи фракцията на скъсяване (ФС) на лява камера като достъпен и възпроизведим показател за помпената функция.

Селективна коронарна ангиография се проведе на всеки пациент след поставяне на индикации и подписване на информирано съгласие за провеждане на изследването. Пациентите с установена < 70% стеноза по лумен чрез квантитативна коронарна ангиография (QCA) в поне една коронарна артерия или пациенти с дифузна коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура се включиха в проучването.

3.3.5. Статистически методи и анализ

3.3.5.1. Метод на статистическо оценяване:

а. Точкови оценки: за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци е използвана формулата: $X = [\Sigma X]/n$. При неправилно разпределение на данните както е случая с изследвания

биомаркер пентраксин 3 е използвана медианата на разпределението, която представлява централната стойност на набор от данни. При използването на медиана като метод за оценка на дисперсията е използван интерквартилният обхват, който показва стойности, съответстващи на 25-я и 75-я персентил от разпределението. Като мярка за дисперсията на признаците е използвано стандартно отклонение (σ, SD).

b. Интервални оценки:

Доверителен интервал (CI): В проучването се използват 95% интервали на доверителност.

Сигнификантност (p): В нашето проучване приехме за ниво на значимост α = 0,05, при което вероятността за грешка от I род е 5%. Резултатите от статистическите тестове се приемат за статистически значими при $p < 0,05$.

3.3.5.2. Графичен метод:

За онагледяване на резултатите от проучването и откритите зависимости се използваха: стълбовидни диаграми, точкови диаграми, кутиеобразна диаграма (boxplot), ROC криви и error bars. Използвахме ROC криви и площта под кривата (AUC), която отразява чувствителността и специфичността на пентраксин 3 като показател за тежестта на ангинозната симптоматика и честотата на ангинозната симптоматика оценени чрез разделите „Физическо ограничение“ и „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ, както и рехоспитализациите поради акцелерация на ангинозната симптоматика (нестабилна ангина пекторис, фатален и нефатален миокарден инфаркт) в хода на проследяването. Стойности на AUC = 0,5 показват случаен избор, AUC 0,6–0,7 слаба способност за класификация, 0,7–0,8 умерена способност, 0,8–0,9 добра способност, 0,9–1,0 отлична способност за класификация. Времето да рехоспитализация се представи чрез Kaplan-Meier крива.

3.3.5.3. Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA:

Използвахме ANOVA за сравнение на средните стойности при анализ на повече от две независими подгрупи при Shapiro-Wilk $p > 0,05$ данните се приеха за нормално разпределени и при Levene’s test $p > 0,05$ се прие, че липсва значима разлика в дисперсиите. При статистически значима разлика между групите след провеждане на ANOVA се проведе пост-хок теста на Tukey HSD.

3.3.5.4. Независим Т-тест на Стюдънт:

Използвахме независимия Т-тест на Стюдънт при сравнение на две независими подгрупи при приемане наличието на нормално разпределение: Shapiro-Wilk $p > 0,05$.

3.3.5.5. Непараметричен анализ:

За анализ на редовни категорийни признаци се използва критерий χ^2 (хи-квадрат) на Pearson, а когато очакваният брой е < 5 сме използвали точен метод на Fisher. При сравняване на повече от две независими подгрупи с ненормално разпределение на данните Shapiro-Wilk $p < 0,05$ се използва непараметричния тест на Kruskal-Wallis. Стойностите на пентраксин 3 в плазмата имат ненормално разпределение поради което се използваха непараметрични тестове. Използвахме Mann-Whitney U тест и критерий χ^2 (хи-квадрат) на Pearson. Промяната в честотата на прием на медикаменти при хоспитализация и дехоспитализация се установи чрез теста на McNemar за зависими бинарни променливи.

3.3.5.6. Корелационен анализ:

Методът на Spearman беше използван за оценка на корелацията между две количествени променливи с ненормално разпределение. Корелационния коефициент на Spearman (ρ) приема стойности от -1 до 1, като знакът се определя от посоката на асоциация, при $\rho > 0$ положителна асоциация, $\rho < 0$ отрицателна асоциация, при $\rho = 0$ липса на асоциация. При $\rho > 0,2–0,39$ се приема слаба корелация, $\rho > 0,4–0,69$ умерена корелация, $\rho > 0,7$ силна корелация.

3.3.5.7. Еднофакторен логистичен регресионен анализ:

За установяване на вероятността за настъпване на рехоспитализация поради акцелерация на ангинозната симптоматика в хода на проследяването в групата с изходно високи стойности на PTX3.

3.3.5.8. Многофакторен логистичен регресионен анализ:

За определяне на независимия принос на изследвания биомаркер за прогнозиране на последващи рехоспитализации и дали запазва своята прогностична стойност, той се включи поетапно в модели с традиционните рискови фактори: тютюнопушене, захарен диабет тип 2 и дислипидемия. Използва се съотношение на шансовете (Odds Ratio, OR), което се счита за

еквивалент на релативен риск. Променливите запазили значимост в модела се интерпретират като независими предиктори за бъдещи рехоспитализации. Графично резултати от добавянето на всеки отделен традиционен рисков фактор към модела, включващ пентраксин 3 се представи чрез Forest plot.

Данните от проучването се обработиха с помощта на специализиран стандартен статистически пакет за персонален компютър - SPSS® за Windows, версия 19,0. За създаването на Forest plot се използва Rstudio (Posit Software, Boston, MA, USA).

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

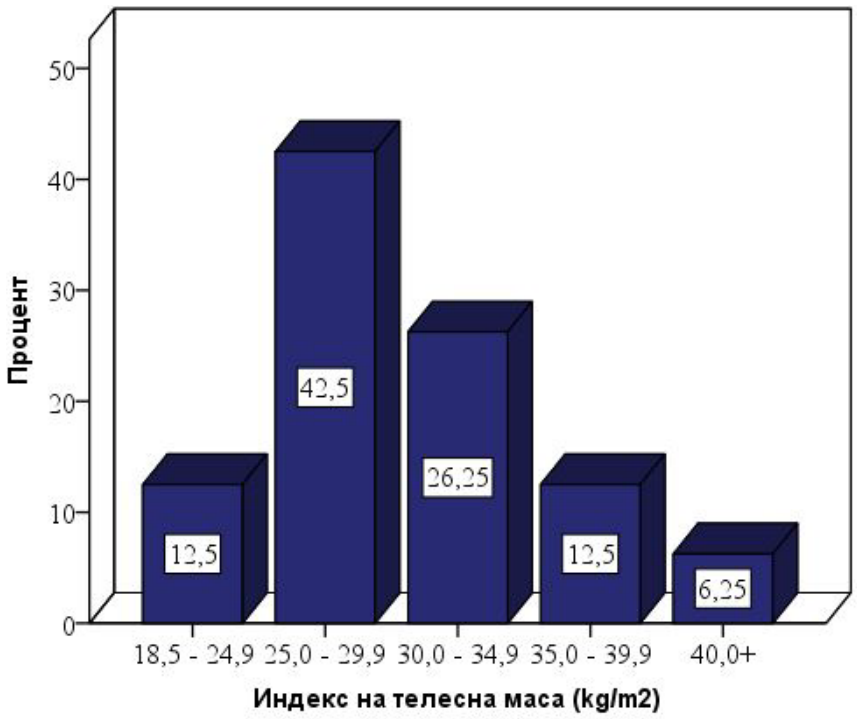
4.1. Демографска характеристика на участниците в проучването

В проучването се включиха 80 пациенти на възраст между 18 г. и 70 г., от които n = 42 мъже и n = 38 жени, представляващи съответно 52,5% и 47,5% от общата кохорта. На таблица 1 са представени основни демографски и клинични показатели, характеризиращи участниците включени в проучването.

Показател	**Mean ± 1 SD**
N	80
Възраст	58,91 ± 7,21
ИТМ (kg/m^2)	30,43 ± 5,68
ЛК ТДР (mm)	49,16 ± 5,48
ФС (%)	30,76 ± 5,70
Креатинин (mmol/L)	75,0 ± 15,60
eGFR (mL/min/1,73m^2)	88,96 ± 18,86
Общ холестерол (mmol/L)	4,91 ± 1,38
LDL-C (mmol/L)	2,81 ± 1,23
HDL-C (mmol/L)	1,29 ± 0,38
Триглицериди (mmol/L)	1,85 ± 1,22
CRP (mg/l)	3,20 ± 4,10
PTX3 (ng/mL)	1,88 ± 2,96

Таблица 1. Демографски и клинични показатели на участниците в проучването с представени средните стойности ± 1 SD.

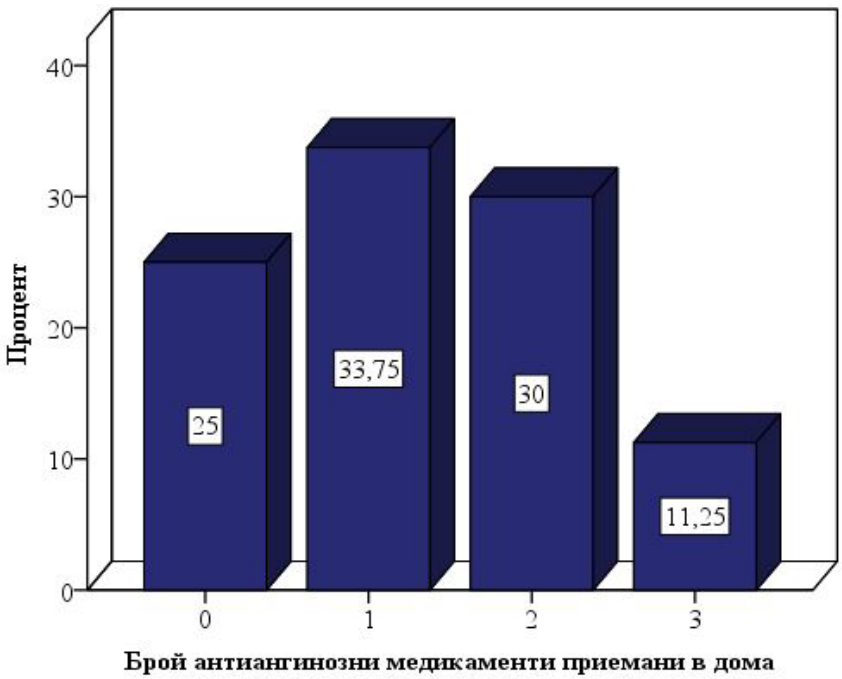
На фигура 1 е показано разпределението на кохортата спрямо индекса на телесна маса. Само 12,5% от всички пациенти са били с нормален ИТМ (18,5–24,9) kg/m^2 и 87,5% са били с наднормено тегло ≥ 25,0 kg/m^2 или различна степен на затлъстяване ≥ 30,0 kg/m^2. Средният ИТМ е 30,4 (95% CI 29,2–31,7) kg/m^2.



Фигура 1: Стълбовидна диаграма, представяща разпределение на кохортата спрямо индекса на телесна маса.

При всички пациенти проведохме трансторакална ехокардиография при постъпването. От ехокардиографското изследване от стандартна парастернална позиция по дългата ос (PLAX), използвайки едноразмерен ултразвук (M-mode) се измери теледиастолният размер на лява камера (ТДР), телесистолният размер (ТСР) и използвайки метода на Teicholz се изчисли фракция на скъсяване (ФС) като достъпни и възпроизведими показали за определяне на размерите и функцията на лява камера. В нашата кохорта, n = 73 от пациентите са с нормална ФС (25-45%), докато n = 7 са с намалена ФС без да имат прояви на сърдечна недостатъчност по време на хоспитализацията, както и без наличие на хемодинамично значими придобити или вродени клапни пороци.

Провежданата антиангинозна терапия в дома от пациентите до момента на хоспитализация е представена съответно на фигура 2 и таблица 2. Прави впечатление, че най-голям процент от пациентите са приемали един или два антиангинозни медикамента, като най-често срещани съответно в 60% и 42,5% са бета-блокерите и калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип. В по-малък процент от случаите са приеманите нитрати, ивабрадин, триметазидин и никой не е приемал ранолазин.



Фигура 2. Стълбовидна диаграма, представяща в проценти различния брой приемани антиангинозни медикаменти от пациентите при хоспитализацията.

Медикамент	Честота на прием в кохортата
Бета-блокер	60%
Калциев антагонист от дихидропиридинов тип	42,5%
Нитрат	13,8%
Ивабрадин	3,8%
Триметазидин	7,5%
Ранолазин	0%

Таблица 2. Честота на прием на антиангинозни медикаменти в изследваната група.

Всички пациенти, които са провеждали комбинирана антиангинозна терапия в дома са 41,3% (n = 33), като 72,7% (n = 24) от тях са били на двойна комбинация, а 27,3% (n = 9) са провеждали тройна антиангинозна терапия. Най-честата комбинация при пациентите на двойна антиангинозна терапия е бета-блокер и калциев антагонист от дихидропиридинов тип (n = 18), докато най-честата комбинация при пациенти на тройна антиангинозна терапия е бета-блокер, калциев антагонист от дихидропиридинов тип и нитрат (n = 3). По отношение на медикаментите повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система (инхибитори на ангиотензин-

конвертиращия ензим и ангиотензин рецепторни блокери) 67,5% (n = 54) от пациентите са провеждали терапия с медикамент от тези два класа при хоспитализацията.

4.2. Рисков профил на изследваната кохорта

За всеки пациент се определи рисковата характеристика за исхемична болест на сърцето чрез известните традиционни рискови фактори: тютюнопушене, хипертонична болест, захарен диабет тип 2 и дислипидемия. Отчете се и наличието на фамилна анамнеза при поставяне на индикации за провеждане на СКАГ.

За фамилна анамнеза за ИБС приехме наличието на един или повече роднини по първа линия с ранна изява на ИБС (мъже < 55 г. и жени < 65 г.) (Vrints и сътр., 2024)

По отношение на тютюнопушенето като основен коригируем рисков фактор, приехме за непушачи хора, които никога не са пушили или са пушили ≤ 100 цигари през живота си. За пушачи тези, които са изпушили > 100 цигари през живота си и поне 1 цигара за последните 30 дни, докато за бивши пушачи приехме пациенти, които не са пушили през последните 30 дни. В нашата кохорта 42,5% (n = 34) са настоящи пушачи, докато 57,5% (n = 46) не са пушачи или са бивши пушачи (Kramarow и сътр., 2023).

За артериална хипертония (АХ) в проучването дефинирахме стойности на АН ≥ 140/90 mmHg, анамнестични данни за АХ или провеждана медикаментозна антихипертензивна терапия в дома. Артериалната хипертония се среща при 91,3% (n = 73) от пациентите, докато при 8,8% (n = 7) не се намират данни за хипертонична болест или не приемат медикаменти за ХБ. От пациентите с доказана ХБ, 11% (n = 8) не са приемали антихипертензивни медикаменти, като 23,3% (n = 17) от всички пациенти с ХБ са били с лош контрол на артериалното налягане според актуалните критерии на Европейското дружество по кардиология (ESC) (McEvoy и сътр., 2024).

С доказан захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) са били 26,3% (n = 21), като от тях 14,3% (n = 3) са провеждали инсулинолечение и 85,7% (n = 18) са били на медикаментозно лечение.

Дислипидемията е основен рисков фактор при пациентите с исхемична болест на сърцето. За дислипидемия дефинирахме LDL-C > 3,0 mmol/L, Триглицериди > 1,7 mmol/L, HDL-холестерол < 1,0 mmol/L за мъже

и < 1,2 mmol/L за жени (Pappan и сътр., 2025). С оглед стандартизиране на провежданата терапия с различни видове статини, ние приехме еквивалентни дози на рутинно използваните статини в клиничната практика, позовавайки се на класификацията предложена от Американския колеж по кардиология и Американската сърдечна асоциация: розувастатин 5 mg = аторвастатин 10 mg = симвастатин 20 mg; розувастатин 10 mg = аторвастатин 20 mg = питавастатин 4 mg; разувастатин 20 mg = аторвастатин 40 mg; розувастатин 40 mg = аторвастатин 80 mg (Grundy и сътр., 2019). На таблица 3 е показано разпределението на пациентите според приемания от тях статин във всяка група спрямо описаните еквивалентни дози и са представени средните стойности на липидния статус на всяка група при постъпването ± 1 SD. Разделихме пациентите приемащи статин в две групи: умерено интензивна и високо интензивна статинова терапия, според очакваното понижение на LDL-C, съответно ~ 30% и ~ 50%.

Липиден профил (лабораторни референтни стойности)	**Без статин**	**Розувастатин 5 mg / Аторвастатин 10 mg / Симвастатин 20 mg**	**Розувастатин 10 mg / Аторвастатин 20 mg/ Питавастатин 4 mg**	**Розувастатин 20 mg / Аторвастатин 40 mg**	**Розувастатин 40 mg / Аторвастатин 80 mg**
		Умерено интензивна статинова терапия		**Високо интензивна статинова терапия**	
	Mean ± 1 SD	Mean ± 1 SD	Mean ± 1 SD	Mean ± 1 SD	Mean
	n = 27	n = 11	n = 29	n = 12	n = 1
Общ холестерол mmol/L (2,7 – 5,18)	6,17 ± 1,25	4,31 ± 0,85	4,29 ± 1,00	4,01 ± 0,80	5,89
LDL–холестерол mmol/L (0,00 – 2,60)	3,86 ± 1,25	2,27 ± 0,69	2,38 ± 0,90	1,92 ± 0,58	3,53
HDL-холестерол mmol/L (1,0-1,60)	1,36 ± 0,36	1,38 ± 0,35	1,22 ± 0,38	1,25 ± 0,46	1,41
Триглицериди mmol/L (0,10-1,70)	2,36 ± 1,65	1,45 ± 0,63	1,50 ± 0,80	1,84 ± 1,05	2,07

Таблица 3. Разпределение на пациентите според приемания статин (вид/доза) при хоспитализация и средните стойности на фракциите на липидния профил ± 1 SD.

Регистрира се статистически значима разлика в стойностите на липидния профил за общ холестерол и LDL–холестерол между пациентите, които не са приемали статинова терапия и тези приемащи статини с различна интензивност. При Shapiro-Wilk $p > 0,05$ данните се приеха за нормално разпределени и Levene's test $p > 0,05$ не показа значима разлика в дисперсиите, поради което се използва ANOVA: $p < 0,001$. За установяване на посоката на различията между трите групи (без статин, умерено интензивна и високо интензивна статинова терапия) се извърши пост-хок анализ по Tukey HSD. Пациентите, които не са провеждали статинова терапия имат статистически значимо завишени стойности на общ холестерол и LDL-C в сравнение с пациентите приемали статин независимо от вида и дозата $p < 0,001$ за всички сравнения. Не се установяват статистически значими разлики в общия холестерол и LDL-холестерола между групите приемащи различна по интензивност статинова терапия $p > 0,05$.

Поради ненормалното разпределение на стойностите на HDL-C и триглицериди (Shapiro-Wilk $p < 0,05$), се използва непараметричния тест на Kruskal-Wallis, където не се регистрира статистически значима разлика между групите пациенти непровеждащи статинова терапия и тези приемащи различна по интензивност терапия със статин, съответно за HDL-C ($p = 0,473$) и за триглицериди ($p = 0,083$).

С предишна перкутанна коронарна интервенция с давност > 1 година са били 12,5% ($n = 10$), като всички пациенти с проведени коронарни интервенции в миналото са имали изходен LDL-C < 2,6 mmol/L при хоспитализацията в клиниката. Те са използвали статини с умерена и висока интензивност в съответните еквивалентни дози: розувастатин 10 mg = аторвастатин 20 mg ($n = 4$) и розувастатин 20 mg = аторвастатин 40 mg ($n = 6$), но само един пациент ($n = 1$) е постигнал таргетен LDL-C според актуалните препоръки на Европейското дружество по кардиология < 1.4 mmol/L (Mach и сътр., 2025).

Пациентите в проучването се включиха след провеждане на селективна коронарна ангиография, и при които се установи < 70% стеноза по лумен в поне една коронарна артерия, използвайки квантитативна коронарна ангиография (QCA) или пациенти с дифузна коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура. В най-голям процент от случаите е била засегната лява предна десцендентна

артерия (ЛПД) в 85%, след това дясна коронарна артерия (ДКА) в 57,5% и лява циркумфлексна артерия (ЛЦА) в 53,7%. На таблица 4 са представени броят на засегнатите артерии от междинни по тежест стенози < 70% по лумен оценени чрез QCA. Средният брой засегнати коронарни артерии е 1,98 (95% CI 1,79–2,16).

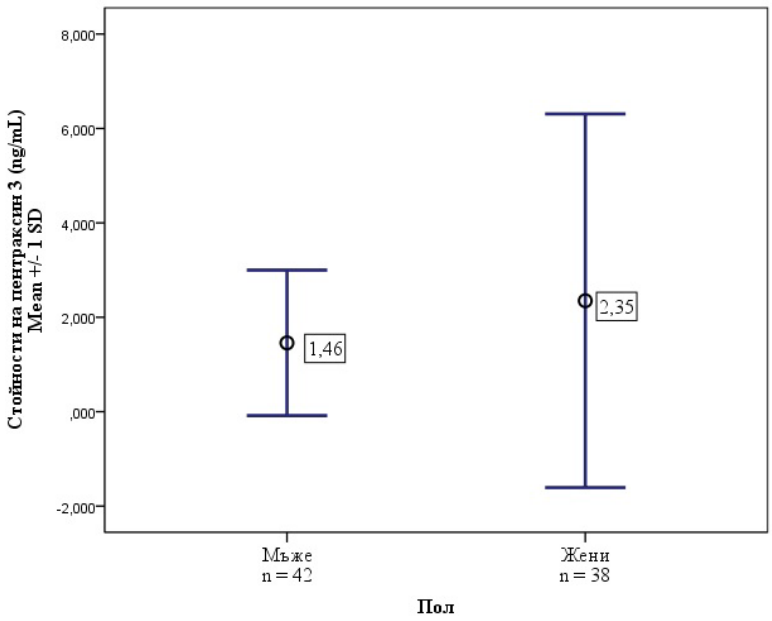
Брой на засегнатите артерии	**Процент (%) от всички пациенти**	**N**
1	36,25%	29
2	30%	24
3	33,75%	27

Таблица 4. Брой на засегнатите коронарни артерии като процент от цялата кохорта.

4.3. Пентраксин 3

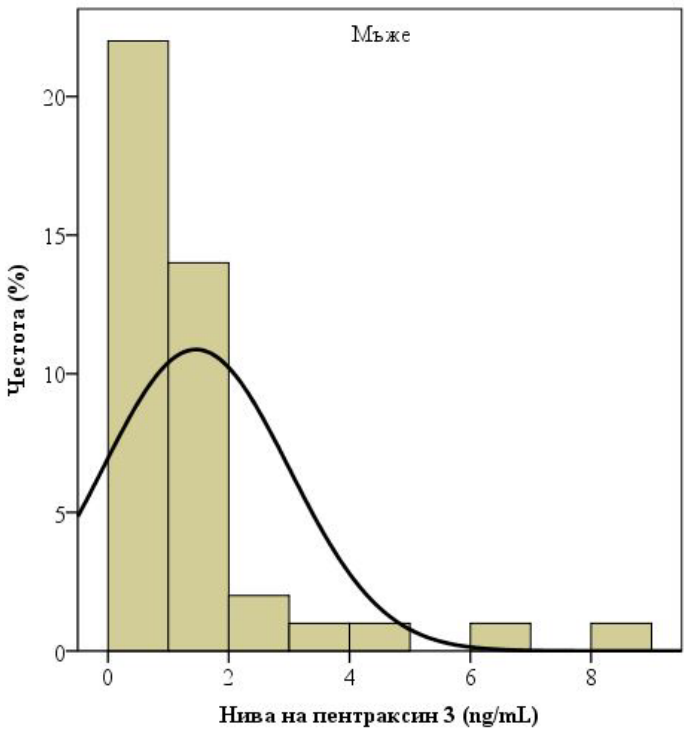
Пентраксин 3 се изследва изходно при всички 80 пациенти. Чрез boxplot анализ се откриха и регистрираха 11 отклонени стойности в разпределението на пентраксин 3 ≥ 2,491 ng/mL. Средната стойност на показателя при всички пациенти е 1,88 ± 2,96 (95% CI 1,22-2,54) ng/mL, медиана 0,9205 ng/mL.

При жените се наблюдават по-високи средни стойности на биомаркера: 2,35 ± 3,96 (95% CI 1,31-3,39) ng/mL, медиана 0,92 ng/mL (n = 38), докато при мъжете средните стойности са: 1,46 ± 1,54 (95% CI 0,98-1,94) ng/mL, медиана 0,94 ng/mL (n = 42), фигура 3. Не отчитаме статистически значимо нарастване на биомаркера с напредване на възрастта и при двата пола: при жените Spearman коефициент на корелация ρ = 0,095, p = 0,570, докато при мъжете Spearman коефициент на корелация ρ = 0,058, p = 0,716. В нашата кохорта жените са по-възрастни в сравнение с мъжете, съответно медиана 62 (IQR 58-66) за жените и 60 (IQR 53-66) за мъжете, но тази разлика не достига статистическа значимост: Mann-Whitney U = 633,5 Z = -1,590, p = 0,112. По отношение на функцията на лява камера оценена чрез ФС групите са сходни: за мъжете медиана 30 (IQR 26-34)%, а за жените медиана 30,5 (IQR 26,5-34,5)%.

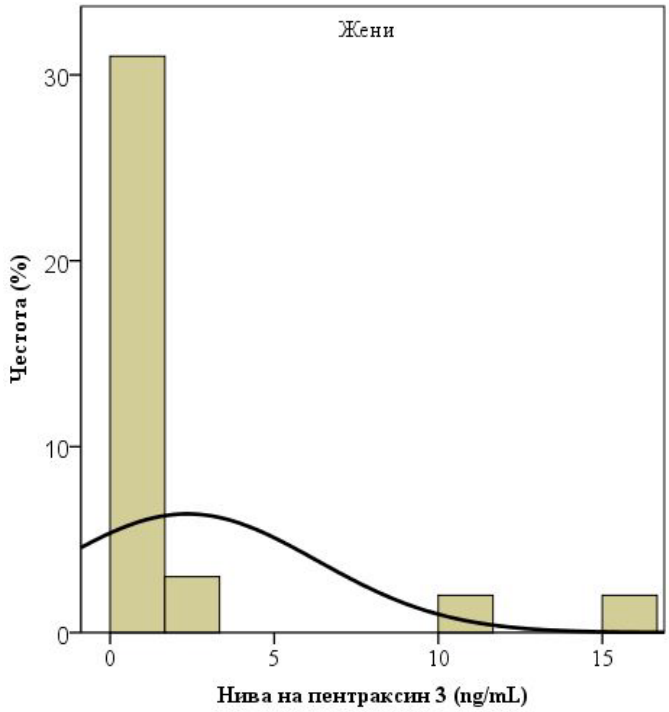


Фигура 3. Error bar, показващ средните стойности на пентраксин 3 при мъже и жени ± 1 SD.

На фигура 4 и 5 графично е изобразено разпределението на нивата на пентраксин 3 чрез хистограма и насложена Гаусова крива при мъжете и жените.



Фигура 4. Хистограма на нивата на пентраксин 3 при мъжете с насложена Гаусова крива.



Фигура 5. Хистограма на нивата на пентраксин 3 при жените с насложена Гаусова крива.

Наблюдаваните полови различия в стойностите на биомаркера не се дължат на разлика в разпределението на рисковите фактори. На таблица 5 е представено разпределението на пациентите спрямо пола и рисковата характеристика. За сравнение на категориални променливи използвахме критерий χ^2 (хи-квадрат) на Pearson за (тютюнопушене, ЗД тип 2, дислипидемия), докато за хипертонична болест се приложи точен метод на Fisher. Липсват статистически значими разлики по отношение на разпределението на традиционните рискови фактори между мъжете и жените в нашата кохорта.

Рисков фактор	Мъже	Жени	p
Тютюнопушене	58,8%	41,2%	0,330
N	20	14	
Хипертонична болест	54,8%	45,2%	0,248
N	40	33	
Захарен диабет тип 2	52,4%	47,6%	0,990
N	11	10	
Дислипидемия	56%	44%	0,418
N	28	22	

Таблица 5. Разпространение на традиционните рискови фактори между мъжете и жените включени в проучването.

На таблица 6 са представени основни демографски и клинични показатели, характеризиращи пациентите с отклонени стойности на PTX3 и останалите участници, които са включени в проучването. На таблица 7 са сравнени разпределението на традиционните рискови фактори в тези две групи.

Показател	Mean ± 1 SD	Mean ± 1 SD	p
N	69	11	
Възраст	59,12 ± 7,05	57,64 ± 8,42	0,710
ИТМ (kg/m^2)	30,74 ± 5,70	28,47 ± 5,38	0,246
ЛК ТДР (mm)	49,39 ± 5,25	47,73 ± 6,90	0,154
ФС (%)	30,86 ± 5,81	30,18 ± 5,17	0,718
Креатинин (mmol/L)	74,71 ± 16,06	76,82 ± 12,80	0,834
eGFR ($mL/min/1,73m^2$)	89,81 ± 19,48	83,63 ± 13,86	0,292
Общ холестерол (mmol/L)	4,84 ± 1,39	5,31 ± 1,32	0,211
LDL-C (mmol/L)	2,77 ± 1,28	3,04 ± 0,94	0,308
HDL-C (mmol/L)	1,31 ± 0,39	1,17 ± 0,28	0,201
Триглицериди (mmol/L)	1,76 ± 1,13	2,41 ± 1,61	0,068
CRP (mg/l)	3,34 ± 4,25	2,29 ± 3,02	0,394
PTX3 (ng/mL)	0,96 ± 0,35	7,65 ± 5,11	< 0,001

Таблица 6. Демографски и клинични показатели на пациентите с отклонени стойности на PTX3 и останалите участници в проучването, представени са средните стойности ± 1 SD.

Рисков фактор	PTX3 < 2,491 ng/mL	PTX3 ≥ 2,491 ng/mL	p
N	69	11	
Тютюнопушене	44,9% (n = 31)	27,3% (n = 3)	0,338
Хипертонична болест	94,2% (n = 65)	72,7% (n = 8)	0,051
Захарен диабет тип 2	27,5% (n = 19)	18,2% (n = 2)	0,719
Дислипидемия	58% (n = 40)	90,9% (n = 10)	0,046

Таблица 7. Наличие на традиционните рискови фактори при пациентите с отклонени стойности на PTX3 и останалите участници в проучването.

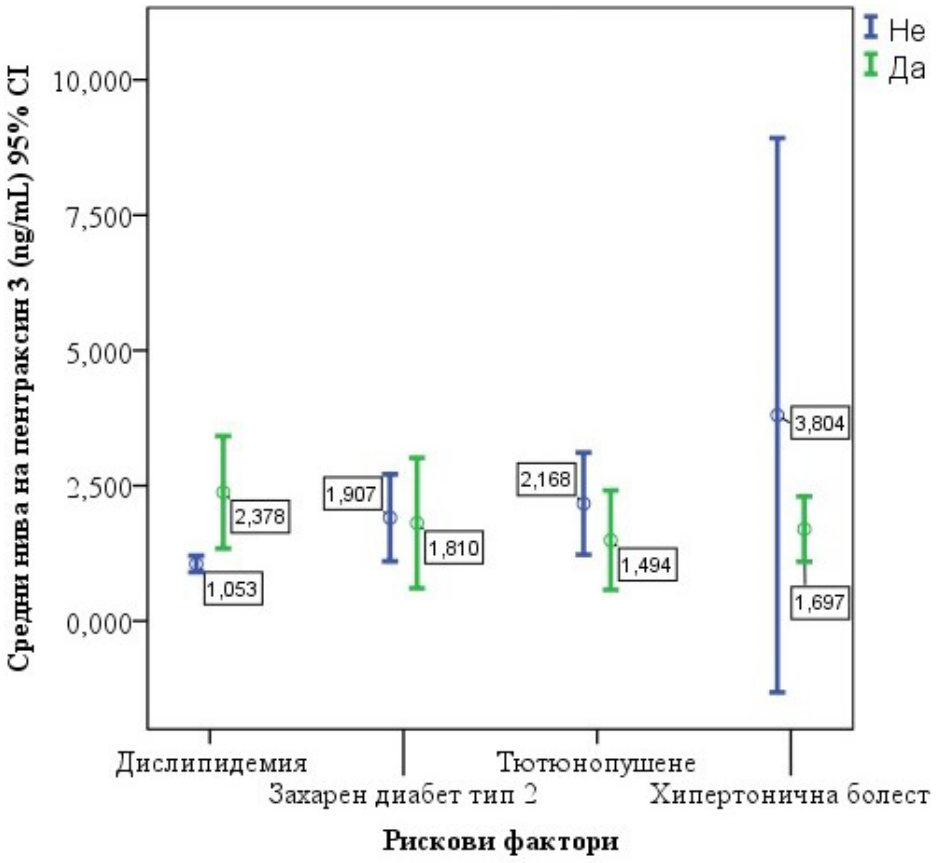
4.3.1. Обсъждане

В нашата кохорта се наблюдават сходни характеристики на пациентите по пол, като не се регистрират статистически значими разлика в разпределението на традиционните рискови фактори между мъжете и жените. Установихме, че жените имат по-високи базални нива на съдово възпаление оценено чрез PTX3. Разликата в стойностите на биомаркера, която се наблюдава между половете е в съответствие с докладваните в литературата стойности от Yamasaki и сътр. сред здраво японско население (Yamasaki и сътр., 2009). Dubin и сътр. докладват в кохорта с 986 участника и анамнеза за исхемична болест на сърцето завишени стойности на пентраксин 3 при пациенти, които са възрастни, от бялата раса, с ниска гломерулна филтрация, ниска фракция на изтласкване, придружаваща сърдечна недостатъчност или повишена левокамерна мускулна маса (Dubin и сътр., 2012). В нашата кохорта медианната възраст при жените е само с 2 години по-висока от тази при мъжете, въпреки това именно при женския пол се отчитат най-високите базални стойности на пентраксин 3. Възможно е системно високите базални стойности на биомаркера да корелират с повишен риск от нежелани сърдечно-съдови събития при тези индивиди в дългосрочен план, като това е от особено значение предвид липсата на статистически значима разлика между рутинно изследваните клинични показатели на основната група (n = 69) и на групата с отклонени стойности на PTX3 (n = 11) в нашето проучване. Статистически значима разлика между двете групи се установява само по отношение на дислипидемията като рисков фактор.

4.3.2. Пентраксин 3 и традиционните рискови фактори

Спрямо рисковата характеристика на пациентите не се откри статистически значима разлика в нивата на пентраксин 3 при пушачи и непушачи: Mann-Whitney U = 625, Z = -1,53, p = 0,126, както и между пациенти със захарен диабет тип 2 и такива без: Mann-Whitney U = 616, Z = -0,038, p = 0,969. Артериалната хипертония е основен рисков фактор за развитие и прогресия на исхемична болест на сърцето, но не се откри статистически значима разлика в стойностите на възпалителния биомаркер PTX3 между групите пациентите с налична или липсваща ХБ: Mann-Whitney U = 193,5 Z = -1,056, p = 0,291. Според приетите критерии за дислипидемия липсва статистически значима разлика между биомаркера и наличието на дислипидемия като рисков фактор: Mann-Whitney U = 742,5 Z

= -0,75, p = 0,941. Не се откри статистически значима корелация между плазмените стойности на PTX3 и LDL-C като непрекъсната променлива, Spearman коефициент на корелация ρ = +0,058, p = 0,607, както и между HDL-C и възпалителния биомаркер, Spearman коефициент на корелация ρ = -0,029, p = 0,796. В съвременните препоръки на ESC е утвърден показателя не-HDL холестерол, като основен рисков фактор, влизащ в калкулаторите SCORE2 и SCORE2-OP (Visseren и сътр., 2021). Използвайки този показател отново липсва статистически значима корелация с пентраксин 3: Spearman коефициент на корелация ρ = 0,105, p = 0,355. Индексът на телесна маса също не оказва влияние върху нивата на пентраксин 3 в нашата кохорта: Spearman коефициент на корелация ρ = -0,103, p = 0,364. Всичко това означава, че липсва статистически значима разлика в стойностите на PTX3 и групите пациенти с липсваща или налична рискова характеристика: пушачи, пациенти със захарен диабет тип 2, артериална хипертония или с дислипидемия. На фигура 6 с error bars е представена тази закономерност.



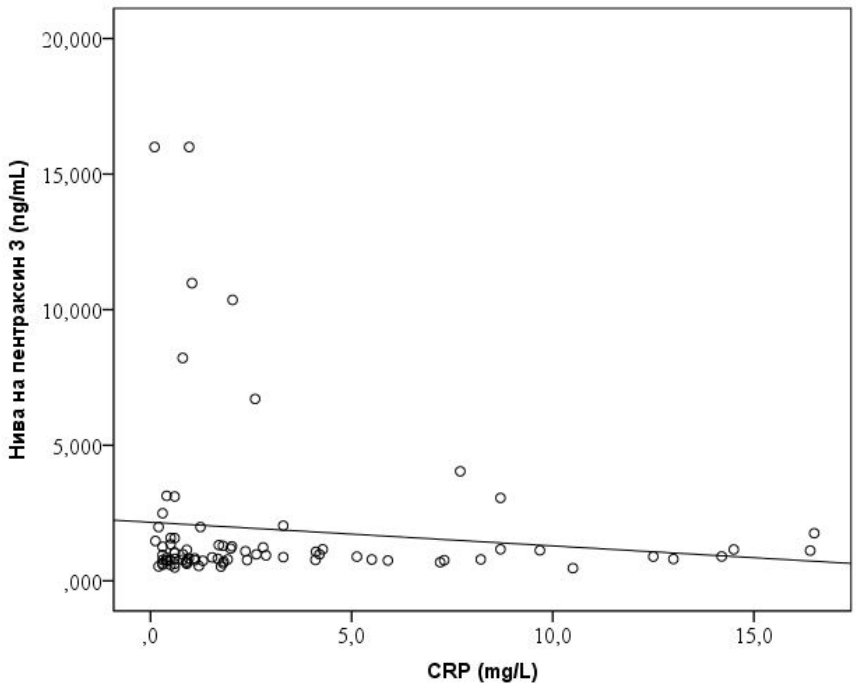
Фигура 6. Error bars, показващи разпределението на средните нива на пентраксин 3 според наличието на традиционните рискови фактори при пациентите.

4.3.3. Обсъждане

В нашата кохорта стойностите на PTX3 не показват статистически значими разлики между групите пациенти с или без традиционните рискови фактори: тютюнопушене, захарен диабет тип 2, артериална хипертония и дислипидемия. PTX3 е независим от наличието на рискова характеристика, което предполага самостоятелна роля в патогенезата на исхемичната болест на сърцето и в прогресията на атеросклерозата. Нашите резултати се потвърждават от Inoue и сътр. които установяват, че PTX3 не се влияе от липидния профил, наличието на захарен диабет, тютюнопушенето, пол и затлъстяване (Inoue и сътр., 2007). Дали завишените базални стойности на съдово възпаление оценено чрез PTX3 могат да бъдат разглеждани като допълнителен рисков фактор все още не е напълно изяснено. Резултатите от проведените проучвания са разнопосочни. Lee и сътр. изследват стойностите на биомаркера в Корейска кохорта без анамнеза за прием на статин и откриват, че противоположно на очакванията, високите стойности на PTX3 вероятно оказват атеропротективен и противовъзпалителен ефект, с обратна корелация с традиционните рискови фактори (Lee и сътр., 2019). Най–вероятно докладваните разлики в резултатите от различните проучванията могат да се обяснят с различията в съответните кохорти: раса, възраст, коморбидности и затрудненото тълкуване на влиянието на всеки рисков фактор индивидуално предвид едновременното наличие на няколко рискови фактора при повечето пациенти.

4.3.4. Пентраксин 3 и С-реактивен протеин

Направихме корелация между стойностите на двата възпалителни маркера PTX3 и CRP. И двата протеина са маркери на възпалението и спадат към групата на пентраксините, но тяхната биологична роля е различна. На фигура 7 е представена точкова диаграма между стойностите на двата биомаркера в нашата кохорта. При визуална оценка се забелязва, че по-високи стойности на CRP са свързани с ниски нива на пентраксин 3 и обратно, случаите при които имаме високи стойности на пентраксин 3 се отчитат ниски нива на CRP < 5 mg/L. Липсата на статистически значима корелация между двата възпалителни биомаркера се доказа чрез Spearman коефициент на корелация $\rho = 0{,}045$, $p = 0{,}693$, което показва, че двете променливи са независими една от друга.



Фигура 7. Точкова диаграма, онагледяваща липсата на зависимост между стойностите на PTX3 и CRP.

4.3.5. Обсъждане

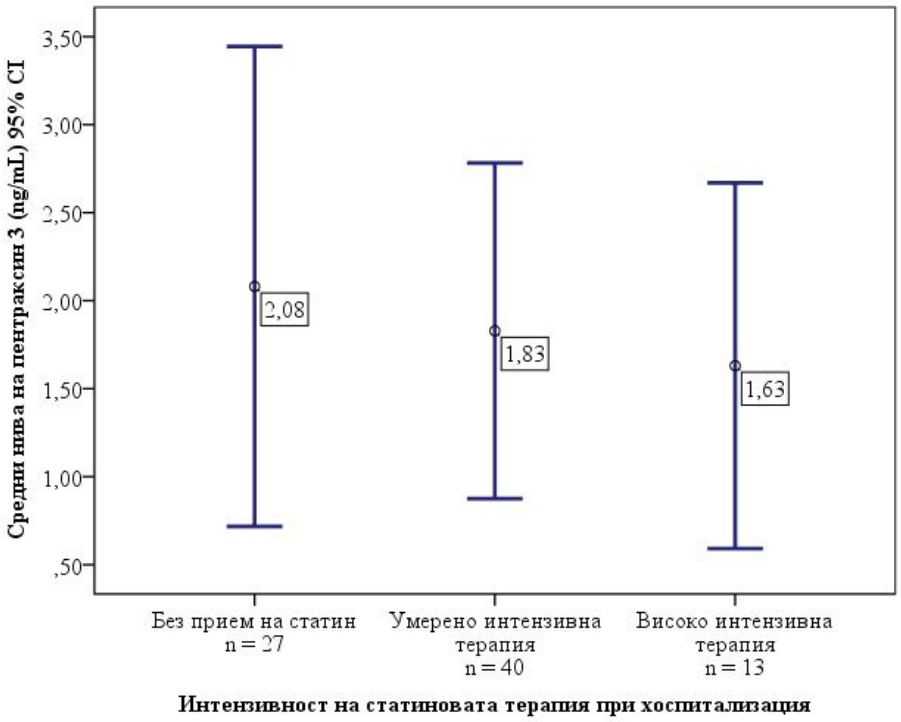
Тези различия между двата протеина се обясняват с тяхната различна биологична роля. Наблюдаваме изразена вариабилност на нивата на PTX3 при ниски стойности на CRP, което може да отчете маркера като по-чувствителен, отразяващ различен аспект от възпалителния процес, а

именно базалното нискостепенно съдово възпаление. Важно е отново да се подчертае, че при всички включени в проучването пациенти липсват клинични и лабораторни данни за възпалителен процес. PTX3 се счита за специфичен възпалителен маркер отразяващ нивата на съдово възпаление, защото се произвежда локално от клетките, които са преки участници в атеросклеротичния процес, докато CRP се произвежда от черния дроб. Нашите данни се потвърждават от Miyazaki и сътр. при пациенти след миокарден инфаркт реализиран поне 3 месеца преди включване в проучването. PTX3 не корелира с CRP, за разлика от положителната корелация между CRP и SAA (Miyazaki и сътр., 2014). CRP е неспецифичен системен възпалителен маркер, изследван в клиничните проучвания проследяващи пациенти с исхемична болест на сърцето е високочувствителният С-реактивен протеин, въпреки това в проучване докладвано от Soeki и сътр. където са изследвани и двата възпалителни маркера, PTX3 е по-специфичен за нестабилност на атеросклеротичната плака (Soeki и сътр., 2011). Според Premnath и сътр. и двата протеина предсказват наличието на коронарна атеросклероза, като PTX3 показва по-добра предиктивна стойност (Premnath и сътр., 2022). Въпреки това нарастващите стойности на hsCRP (< 1 mg/L, 1–3 mg/L, 3–10 mg/L и > 10 mg/L) се считат, че отразяват повишен риск от смъртност по всякаква причина и MACE (Carrero и сътр., 2019).

Двата протеина, част от групата на пентраксините, отразяват различни аспекти на възпалителния процес и макар hsCRP да е проучен в по-голяма степен, то PTX3 е специфичен маркер за съдово възпаление с вероятно по-добра предсказваща стойност и има потенциал да намери своето място в подпомагането на клиничната оценка при пациенти с исхемична болест на сърцето. Трябва да се отчете фактът, че в нашето проучване не са използвани лабораторни тестова за изследване на hsCRP.

4.3.6. Пентраксин 3 при пациенти с дислипидемия на терапия със статин

От всички пациенти, при хоспитализацията 33,8 % (n = 27) не са приемали статин и 66,3 % (n = 53) са били вече на статинова терапия с различна по степен интензивност. Интересно е да се отбележи, че не се открива статистически значима разлика между нивата на пентраксин 3 при пациентите, приемащи статин и тези, които не приемат: Mann-Whitney U = 683, Z = -0,331, p = 0,741. Нещо повече, дори след изключване на пациентите неприемащи статин и разделяне на останалите пациенти, на приемащи умерено интензивна статинова терапия и високо интензивна статинова терапия отново не се открива статистически значима разлика в нивата на пентраксин 3 между групите: Mann-Whitney U = 259, Z = -0,021, p = 0,984, (n = 53), фигура 8.



Фигура 8. Error bars, показващи разпределението на средните нива на пентраксин 3 според интензивността на приеманата статинова терапия при хоспитализацията.

4.3.7. Обсъждане

Терапията със статини е крайъгълен камък в лечението на пациенти с ИБС. Освен своите липидопонижаващи свойства, те имат и плейотропни ефекти, един от които е увеличаване на ендотелната азотен оксид синтаза, което има значение за вазодилатацията, тромбоцитната агрегация и

гладкомускулната пролиферация (Oesterle и сътр., 2017). Статините са първите доказани медикаменти, които понижават базалното системно възпаление оценено чрез редуциране на стойности на hsCRP. Противоречиви са мненията дали редуцирането на нивата на hsCRP е резултат медииран от понижаване на LDL-C или представлява независим ефект. Възможността за медикаментозно повлияване на системното възпаление е породено първоначално от резултатите на проучванията AFCAPS/TexCAPS и CARE, където при пациенти с относително ниски стойности на LDL-C, но със завишени нива на CRP, лечението съответно с правастатин и ловастатин намалява нежеланите сърдечно-съдови събития (Ridker и сътр., 2001; Ridker и сътр., 1999).

От представената фигура 8 се забелязва визуално, че пациентите провеждащи високо интензивна статинова терапия имат по-ниски базални нива на PTX3 в сравнение с останалите две групи. Тази разлика не достига статистическа значимост вероятно поради сравнително малката изследвана кохорта. В допълнение от проведената СКАГ липсват ангиографски данни за нестабилни атеросклеротични плаки. В литературата нестабилните атеросклеротични плаки се свързват с високи стойности на биомаркера PTX3 и при употреба на статин, стабилизиране на атеросклеротичната плака води до понижаване нивата на PTX3. В този ред на мисли също е възможно фармакологичният ефект на статините, водещ до стабилизиране на атеросклеротичната плака да не упражнява допълнителен понижаващ ефект върху базалните стойности на PTX3. Akaike и сътр. сравняват възможността PTX3 да бъде биомаркер за нестабилност на атеросклеротичната плака така както мозъчният натриуретичен пептид е маркер за тежестта на сърдечната недостатъчност (Akaike и сътр., 2014). Статиновата терапия независимо от своята интензивност редуцира статистически значимо стойностите на общ холестерол и LDL-C в сравнение с групата неприемаща статин в нашата кохорта както беше показано с параметричния дисперсионен анализ ANOVA и пост-хок анализа на Tukey HSD, но не регистрираме статистически значима разлика в нивата на пентраксин 3, т.е. той остава независим от плейотропните противовъзпалителни ефекти, които имат статините, в нашата кохорта включваща пациенти с коронарна атеросклероза, които нямат нужда от реваскуларизация. В проучването PRINCE правастатин оказва своя противовъзпалителен ефект чрез редукция на нискостепенното системно възпаление измерено чрез стойностите на CRP (Albert и сътр., 2001). Тези данни отново потвърждават тезата, че CRP

и PTX3 отразяват различни аспекти на възпалителния процес. Статините понижават системното възпаление измерено чрез hsCRP, независимо от наличието на нестабилни атеросклеротични плаки, докато PTX3 се понижава само до момента на стабилизация на атеросклеротичната плака, без да се отчита последваща редукция в неговите нива. Това поражда хипотезата дали базалното съдово възпаление измерено чрез PTX3 не е генетично детерминирано, без да има възможност за допълнителното му понижаване и само да се повишава в условията на нестабилност на атеросклеротичните плаки с изява на остър коронарен синдром. Липсват големи проучвания в тази насока, но все пак в литературата са докладвани различни полиморфизми на гените кодиращи PTX3, част от които са свързани с повишен сърдечно-съдов риск за отделните индивиди (Dharma и сътр., 2020).

4.4. Пентраксин 3 и Сиатълския въпросник за стенокардия

Средният резултат от разделите „Физическо ограничение“ и „Честота на ангинозната симптоматика“ в нашето проучване е съответно: 57,2 ± 17,3% и 76,7 ± 17,0%. За разделът „Качество на живот“ е 47,9 ± 20,4%, докато за разделите „Стабилност на ангинозната симптоматика“ и „Удовлетворение от лечението“ средният резултат съответно е: 42,4 ± 32% и 78,3 ± 14,8%. В нашата кохорта се открива статистически значима корелация между стойностите на пентраксин 3 и разделът „Физическо ограничение“ на SAQ. Анализът на резултатите показва Spearman коефициент на корелация $\rho = -0,258$, $p = 0,021$. Това предполага статистически значима слаба отрицателна корелация, където по-високите нива на пентраксин 3 се свързват с по-ниски резултати от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ, т.е по-тежка ангина, лимитираща физическата активност. Наблюдава се слаба отрицателна корелация между стойностите на PTX3 и разултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ. Тенденцията при тези пациенти е към по-чести епизоди на ангина, като резултатът е близко до границата на статистическата значимост Spearman коефициент на корелация $\rho = -0,219$, $p = 0,051$. Наблюдава се статистически значима слаба отрицателна корелация при пациентите с по-високи стойности на PTX3 и Качество на живота си оценено в раздела „Качество на живот“ на SAQ, Spearman коефициент на корелация $\rho = -0,319$, $p = 0,004$. За останалите два домейна от SAQ въпросника „Стабилност на ангинозната симптоматика“ и „Удовлетворение

от лечението“ не се открива статистически значима корелация, съответно Spearman коефициент на корелация $\rho = 0{,}015$, $p = 0{,}893$ и $\rho = -0{,}085$, $p = 0{,}455$. Пентраксин 3 има статистически значима слаба отрицателна корелация с общия резултат от SAQ, който включва разделите „Физическо ограничение“, „Честота на ангинозната симптоматика“ и „Качество на живот“, Spearman коефициент на корелация $\rho = -0{,}311$, $p = 0{,}005$.

4.4.1. Пентраксин 3 и разделът „Физическо ограничение“

Разделихме резултатите на пациентите от раздела на SAQ „Физическо ограничение“ в четири групи като в литературата условно резултатът от раздела „Физическото ограничение“ и „Качество на живот“ на пациентите се разделя на следните четири категории: 0–24%, 25–49%, 50–74%, 75–100% (Thomas и сътр., 2021). На таблица 8 са представени стойностите на PTX3, спрямо отделните квартили от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ. Прави впечатление, че по-високите средни стойности на PTX3 се свързват с по-тежко физическо ограничение и обратно. Тази зависимост между групите не достига статистическа значимост, използвайки непараметричния тест на Kruskal-Wallis, се установи само тенденция: Kruskal-Wallis $\chi^2 = 6{,}894$, $p = 0{,}075$. Описаната корелация е изобразена на фигура 9 чрез точкова диаграма.

Физическо ограничение (%)	**Средна стойност PTX3 (ng/mL)**	**95% Доверителен интервал**	**Медиана**	**Стандартно отклонение**	**N**
0–24	4,02	-30,02–38,07	4,03	3,79	2
25–49	2,99	1,18–4,80	1,16	4,18	23
50–74	1,46	0,68–2,25	0,88	2,45	40
75–100	1,01	0,74–1,27	0,81	0,48	15

Таблица 8. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ разделен на квартили в цялата кохорта.

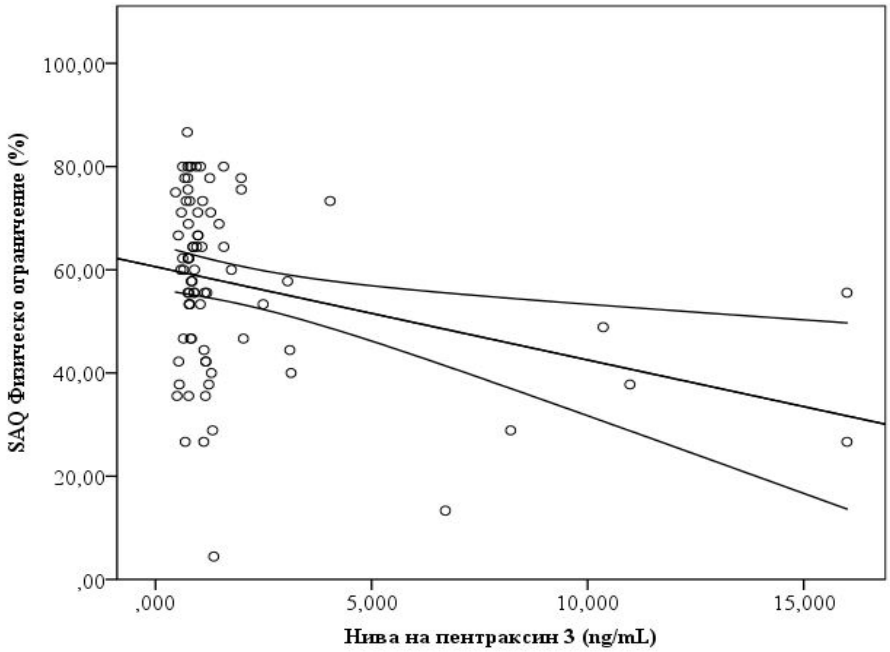
На таблица 9 и 10 са представени стойностите на пентраксин 3 според отделните квартили от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ, разделяйки пациентите по пол.

Физическо ограничение (%)	**Средна стойност PTX3 (ng/mL)**	**95% Доверителен интервал**	**Медиана**	**Стандартно отклонение**	**N**
0–24	6,71	–	–	–	1
25–49	1,92	0,43–3,40	1,16	2,21	11
50–74	1,09	0,74–1,45	0,86	0,78	21
75–100	1,17	0,73–1,60	1,04	0,57	9

Таблица 9. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ разделен на квартили при мъжете.

Физическо ограничение (%)	**Средна стойност PTX3 (ng/mL)**	**95% Доверителен интервал**	**Медиана**	**Стандартно отклонение**	**N**
0–24	1,35	–	–	–	1
25–49	3,97	0,59–7,35	1,20	5,32	12
50–74	1,88	0,20–3,55	0,90	3,47	19
75–100	0,78	0,68–0,87	0,75	0,09	6

Таблица 10. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ разделен на квартили при жените.



Фигура 9. Точкова диаграма, изобразяваща промяната на стойностите на пентраксин 3 според ограничението в ежедневната физическа дейност оценено чрез SAQ раздела „Физическо ограничение“.

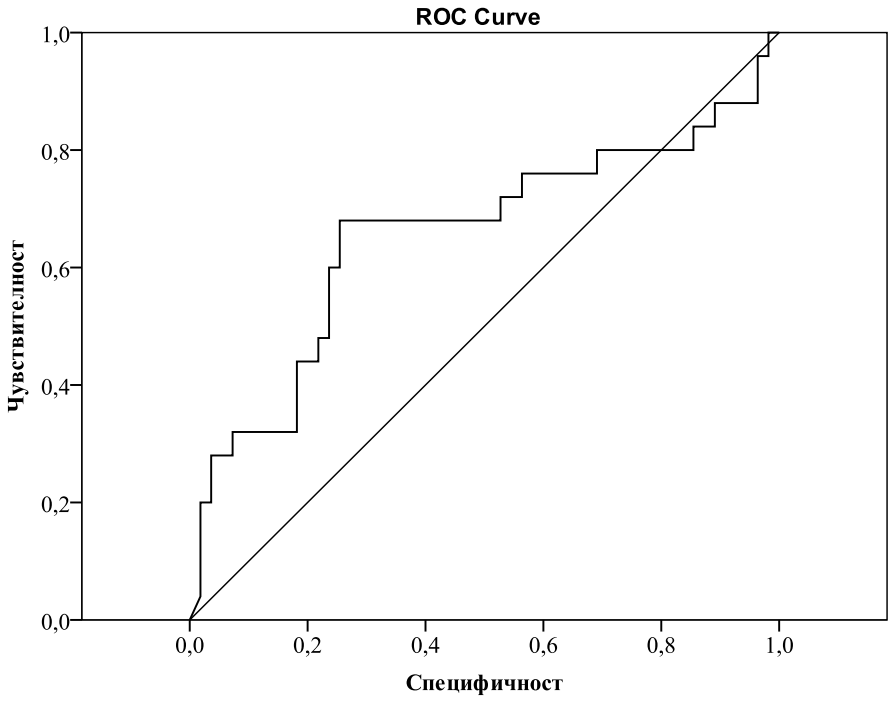
На таблица 11 са представени стойностите на PTX3 спрямо отделните квартили от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ след изключване на отклонените стойности от статистическия анализ. Стойности на PTX3 ≥ 2,491 ng/mL се изключиха от анализа.

Физическо ограничение (%)	Средна стойност PTX3 (ng/mL)	95% Доверителен интервал	Медиана	Стандартно отклонение	N
0–24	1,35	–	–	–	1
25–49	1,00	0,79–1,20	1,12	0,39	17
50–74	0,92	0,83–1,01	0,85	0,27	36
75–100	1,01	0,74–1,27	0,81	0,48	15

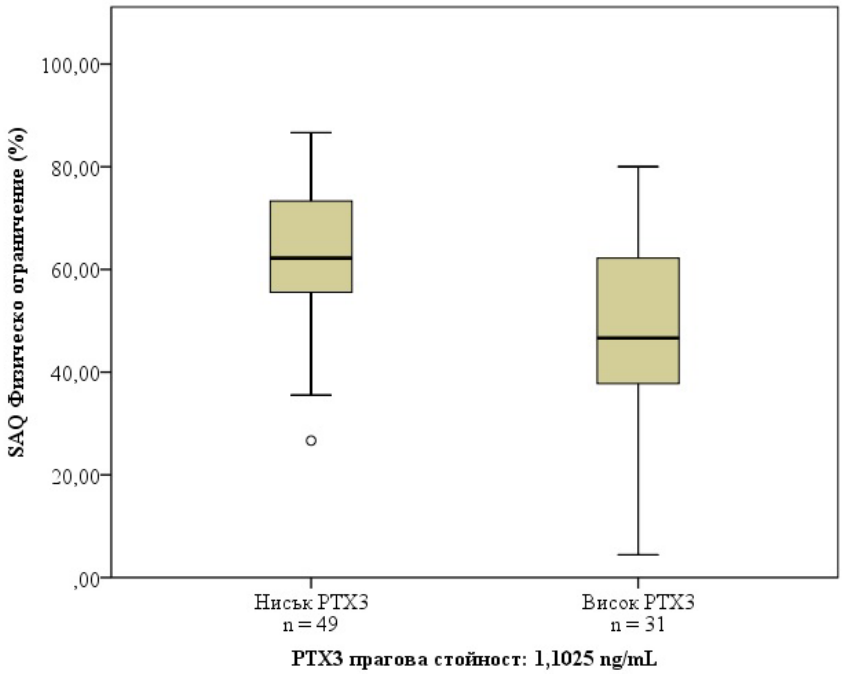
Таблица 11. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Физическо ограничение“ на SAQ разделен на квартили след изключване на пациентите с отклонени стойности на PTX3.

Разделихме цялата кохорта пациенти на две групи според тежестта на ангинозната симптоматика. За лека ангина се приеха стойности на SAQ от раздела „Физическо ограничение“ от 50–100% (n = 55), а за тежка ангина

стойности от 0–49% (n = 25). След дихотомизиране на променливата, се затвърди статистически значимата разлика в стойностите на PTX3 в двете групи: Mann-Whitney U = 475,5 Z= -2,201, p = 0,028. От Receiver Operating Characteristics (ROC) анализа представен на фигура 10 се установи, че нивата на пентраксин 3 самостоятелно имат статистически значима слаба способност да разграничават пациентите с тежка ангинозна симптоматика от тези с лека. Area under the curve (AUC) от ROC анализа е 0,654 (95% CI 0,51–0,80, p = 0,028). Най-добра прагова стойност определена чрез Youden index е 1,1025 ng/mL, при която имаме 68% чувствителност и 74,5% специфичност за PTX3 да отдиференцира пациентите с тежка от тези с лека ангинозна симптоматика. За допълнително онагледяване на описаните резултати и зависимости за разделите „Физическо ограничение“ на SAQ създадохме boxplot графика, където разпределихме пациентите в две групи спрямо определената оптимална прагова стойност чрез Youden index, фигура 11. На първо място се визуализира, че медианният резултат от съответния раздел на SAQ е по-висок в групата с ниски стойности на PTX3 и в допълнение групата с високи нива на PTX3 показва по-голям диапазон на вариация. Изолирана отклонена стойност на резултат в раздела „Физическо ограничение“ на SAQ се наблюдава в групата с нисък PTX3.



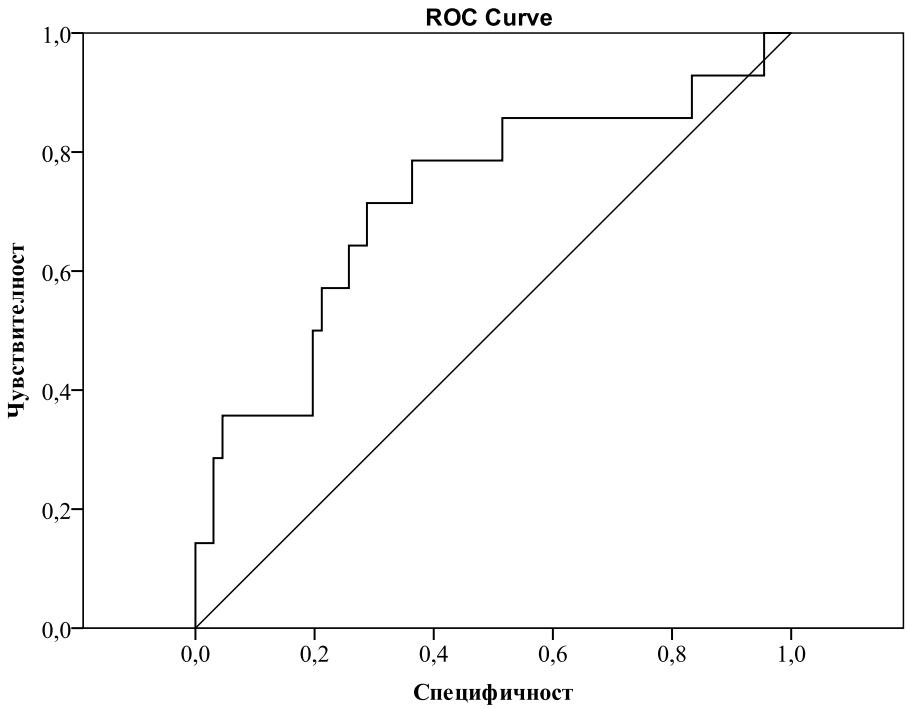
Фигура 10. ROC крива на PTX3 за разграничаване на тежестта на ангинозната симптоматика.



Фигура 11. Boxplot на разпределението на пациентите в зависимост от определената прагова стойност на PTX3 за раздела „Физическо ограничение“ на SAQ.

4.4.2. Пентраксин 3 и разделът „Честота на ангинозната симптоматика“

Разделихме резултатите на цялата кохорта пациенти от раздела на SAQ „Честота на ангинозната симптоматика“ в две групи. Първата група са пациенти с резултат между 0–60% (n = 14) от съответния раздел, т.е. имат ежедневна до ежеседмична ангинозна симптоматика, а втората група пациенти са с резултат между 61–100% (n = 66), или това са тези които имат оплаквания ежемесечно или липсва ангинозна симптоматика. След създаването на бинарната променлива, се установи статистически значима разлика в стойностите на PTX3 между групите: Mann-Whitney U = 259, Z= -2,571, p = 0,01. Пентраксин 3 има статистически значима умерена способност да разграничава самостоятелно пациентите с по-честа ангинозна симптоматика AUC = 0,720 (95% CI 0,56–0,88, p = 0,01). ROC анализът е представен на фигура 12. Най-добра прагова стойност определена чрез Youden index е 1,01 ng/mL, при която имаме 78,6% чувствителност и 63,6% специфичност за PTX3 да отдиференцира пациентите с по-честа ангина в ежедневието. Описаната зависимост е графично изобразена на фигура 13 чрез точкова диаграма.



Фигура 12. ROC крива на PTX3 за разграничаване на честотата на ангинозната симптоматика.

На таблица 12, 13 и 14 са представени стойностите на пентраксин 3 в цялата кохорта и според резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ, разделяйки пациентите в две групи и по пол. Това, което прави впечатление е, че по-високите средни стойности на PTX3 се свързват с висока честота на ангинозната симптоматика в ежедневието. Регистрира се статистически значима разлика между двете групи при мъжете: Mann-Whitney U = 84, Z= -1,977, p = 0,048, но не и при жените: Mann-Whitney U = 44, Z= -1,663, p = 0,096. На таблица 15 са представени стойностите на пентраксин 3 след изключване на пациентите с отклонени стойности от анализа. Използвахме непараметричния тест Mann-Whitney U, където не се установи статистически значима разлика между двете групи: Mann-Whitney U = 198, Z= -1,283, p = 0,200. На таблица 16 са показани в коя група от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ попадат пациентите с отклонени стойности на PTX3.

Честота на ангинозната симптоматика (%)	Средна стойност PTX3 (ng/mL)	95% Доверителен интервал	Медиана	Стандартно отклонение	N
0–60	4,24	1,07–7,42	1,30	5,50	14
61–100	1,38	0,94–1,82	0,87	1,78	66

Таблица 12. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ в цялата кохорта.

Честота на ангинозната симптоматика (%)	Средна стойност PTX3 (ng/mL)	95% Доверителен интервал	Медиана	Стандартно отклонение	N
0–60	2,69	0,52–4,86	1,28	2,83	9
61–100	1,12	0,87–1,37	0,86	0,71	33

Таблица 13. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ при мъжете.

Честота на ангинозната симптоматика (%)	Средна стойност PTX3 (ng/mL)	95% Доверителен интервал	Медиана	Стандартно отклонение	N
0–60	7,04	-3,12–17,20	1,35	8,18	5
61–100	1,64	0,79–1,20	0,89	2,41	33

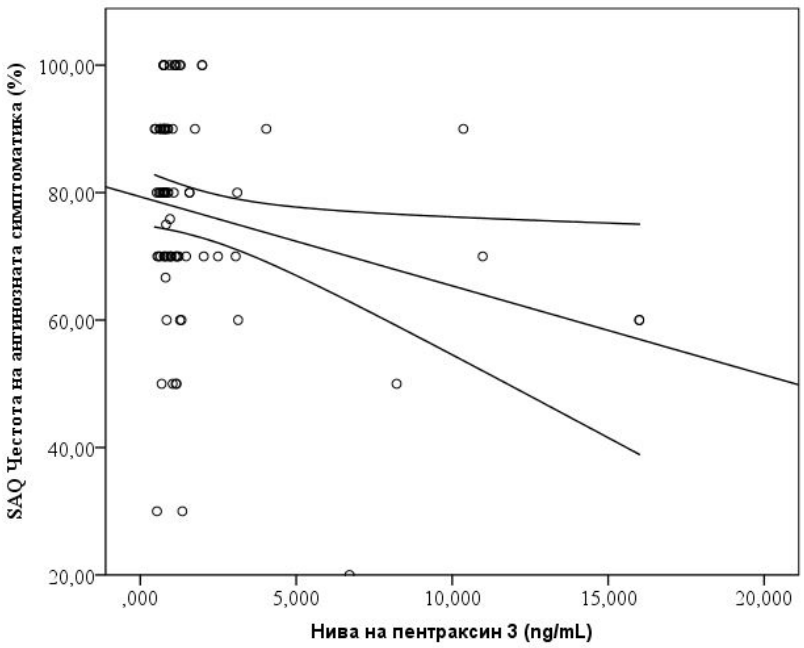
Таблица 14. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ при жените.

Честота на ангинозната симптоматика (%)	Средна стойност PTX3 (ng/mL)	95% Доверителен интервал	Медиана	Стандартно отклонение	N
0–60	1,04	0,82–1,26	1,14	0,29	9
61–100	0,95	0,86–1,04	0,82	0,36	60

Таблица 15. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ след изключване на пациентите с отклонени стойности на PTX3.

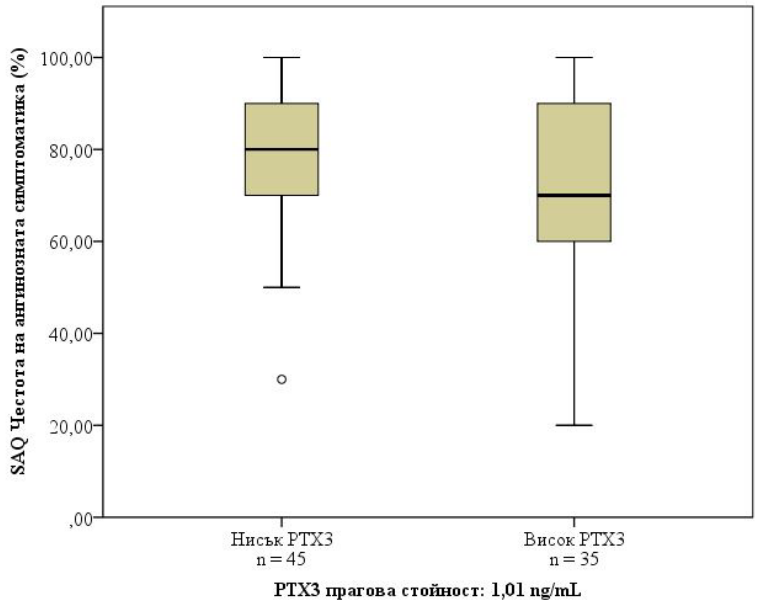
Честота на ангинозната симптоматика (%)	Средна стойност PTX3 (ng/mL)	95% Доверителен интервал	Медиана	Стандартно отклонение	N
0–60	10,01	2,85–17,18	8,22	5,77	5
61–100	5,67	1,57–9,77	3,57	3,91	6

Таблица 16. Съотношение на стойностите на PTX3 спрямо резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ при пациентите с отклонени стойности на PTX3.



Фигура 13. Точкова диаграма, изобразяваща промяната на стойностите на пентраксин 3 според честотата на ангинозната симптоматика оценено чрез SAQ раздела „Честота на ангинозната симптоматика“.

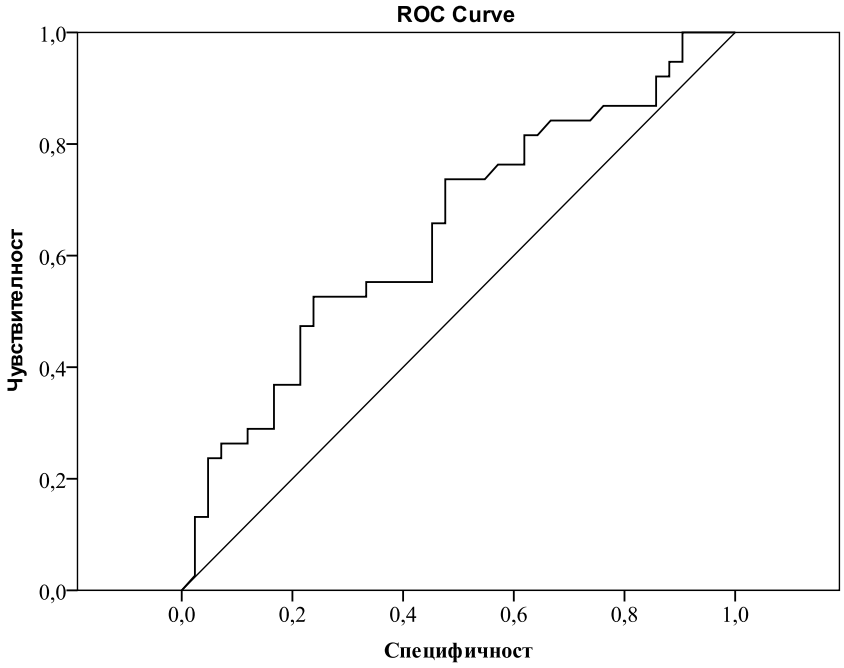
Описаните резултати и зависимости за раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ онагледихме с boxplot графика, където разпределихме пациентите в две групи спрямо определената оптимална гранична стойност чрез Youden index, фигура 14. Наблюдава се изолирана отклонена стойност, в групата с нисък PTX3.



Фигура 14. Boxplot на разпределението на пациентите в зависимост от определената прагова стойност на PTX3 за раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ.

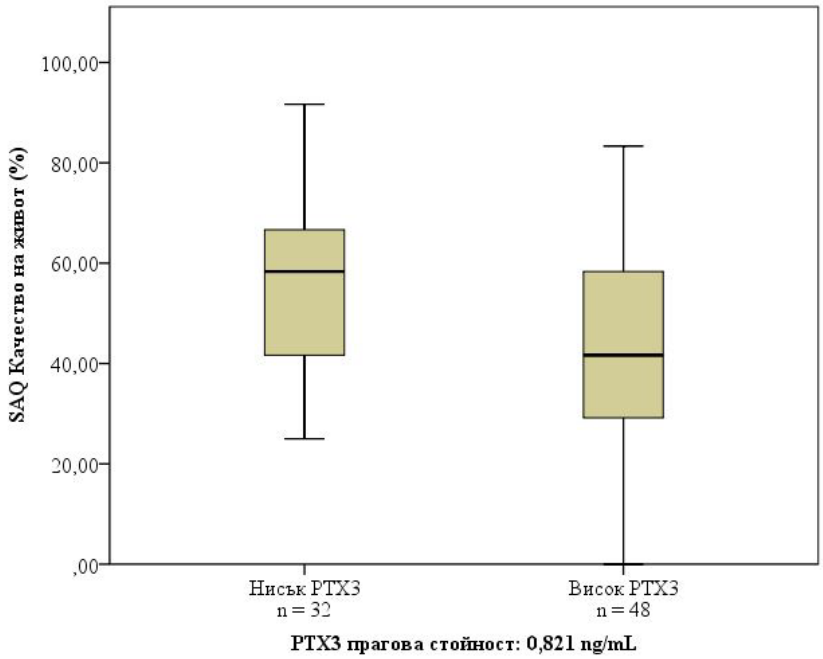
4.4.3. Пентраксин 3 и разделът „Качество на живот“

Третият раздел от SAQ, който показва статистическа значимост със стойностите на PTX3 от Spearman корелацията е разделът „Качество на живот“. Дихотомизирахме резултатите на пациентите от раздела „Качество на живот“ като в първата група включихме пациентите с по-лошо качество на живот с резултат между 0–49% (n = 38), а във втората група пациенти с резултат между 50–100% (n = 42). Регистрира се статистически значима разлика между групите по отношение на стойностите на PTX3: Mann-Whitney U = 567, Z= -2,226, p = 0,026. Пентраксин 3 показва статистически значима слаба дискриминативна способност да разграничава пациентите с по-лошо качество на живота си, AUC = 0,645 (95% CI 0,52–0,77, p = 0,026). Определихме оптимална прагова стойност за PTX3 чрез Youden index 0,821 ng/mL, при която имаме 73,7% чувствителност и 52,4% специфичност за PTX3 да отдиференцира пациентите с по-лошо качество на живот, фигура 15.



Фигура 15. ROC крива на PTX3 за разграничаване на пациентите с по-лошо качество на живот.

За онагледяване на разпределението на резултатите от SAQ раздела „Качество на живот“ в групите с ниски и високи стойности на PTX3 определени чрез Youden index създадохме boxplot графика, фигура 16.



Фигура 16. Boxplot на разпределението на пациентите в зависимост от определената прагова стойност на PTX3 за раздела „Качество на живот“ на SAQ.

4.4.4. Обсъждане

Разпознаването на ангинозната симптоматика в ежедневната клинична практика може да бъде трудно, до голяма степен е субективно и свързано с опита на клиницист. Според данни докладвани от Arnold и сътр. тенденцията е към подценяване на тежестта на ангинозната симптоматика когато оценката се основава само на анамнестичното интервю. С оглед повишаване на обективността в оценката на ангинозната симптоматика на пациентите ние използвахме Сиатълския въпросник за стенокардия. Той е чувствителен на клинична промяна във функционалния клас ангина и симптомите на пациентите. Трудностите при анализирането на резултатите от въпросника са в липсата на ясно стандартизирани референтни стойности и граници за отделните раздели. Въпреки това използването на валидиран въпросник със стандартизирано зададени еднакви и разбираеми въпроси при всяко попълване води до по-точна оценка на функционалния капацитет на пациентите, отколкото анамнестичното интервю водено от клиницист по-време на прегледа. За оценка на резултатите от отделните раздели използвахме предложените формули от създателите на въпросника, получавайки резултат в проценти от 0 до 100%, като по-високите резултати отразяват по-благоприятно състояние на пациенти в зависимост от

съответния раздел, т.е по-малко физическо ограничение в ежедневната дейност, по-голяма удовлетвореност от лечението, редукция на ангинозната симптоматика при извършвани еднакви дейности във времето и по-добро качество на живот.

Резултатите от нашето проучване подкрепят тезата, че пациентите със завишени базални стойности на пентраксин 3 са с по-чести епизоди на ангина, по-голямо физическо ограничение в ежедневните дейности и по-лошо качество на живота си. Отделните раздели на въпросника имат различна предиктивна стойност. Разделът за „Физическо ограничение“ на SAQ се докладва като силен предиктор за последващи рехоспитализации, миокарден инфаркт и смърт. Разделът за „Честотата на ангинозната симптоматика“ на SAQ е с най-силна предиктивна стойност по отношение на рехоспитализациите, т.е ниските резултати в тези два раздела от въпросника се свързват с 4 пъти по-висок риск от рехоспитализации (Thomas и сътр., 2021). Средната стойност на резултатите от раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ в нашата кохорта е 76,7 ± 17,0%, което съответства на резултатите от големи регистри като COURAGE и ISCHEMIA, като ежедневната ангина се среща само при малка част от пациентите (Ferraro и сътр., 2020). При жените с ежедневна до ежеседмична ангинозна симптоматика се наблюдава изразена вариабилност в стойностите на PTX3 с тенденция към по-високи стойности на биомаркера и съответно на базалното съдово възпаление. Reynolds и сътр. докладват, че при женския пол ангинозната симптоматика е по-изразена отколкото при мъжете, дори при еднакво по степен засягане на коронарните артерии от атеросклероза. Вероятно за това допринася психическото напрежение и ниските нива на ендорфини (Reynolds и сътр., 2020).

Относно самостоятелната прогностичната стойност на биомаркера, въпреки статистически значимата слаба отрицателна корелация с раздела „Физическа ограничение“ от SAQ и статистически значимата разлика между групите с различна честота на ангинозната симптоматика, биомаркерът използван самостоятелно има ограничена стойност за разграничаване на тежестта и честотата на ангинозната симптоматика. И при двата пола пентраксин 3 вероятно може да бъде използван в клиничната практика в допълнение на клиничната оценка относно тежестта и честотата на ангинозната симптоматика.

В патофизиологичен аспект можем да обобщим, че акцелерацията на ангинозната симптоматика дори без повишаване на ензимите за миокардна увреда води до завишаване на стойностите на локалното съдово възпаление, което от своя страна потенцира процесът на улцерация на атеросклеротичната плака и повишава тромбогенността. Вероятно липсата на статистически значима корелация на PTX3 и разделите „Стабилност на ангинозната симптоматика“ и „Удовлетворение от лечението“ се дължи на факта, че първият от тези раздели са състои само от един въпрос, който сравнява субективното усещане за ангина при извършване на най-изтощителната дейност от пациентите в сравнение с преди 4 седмици. В своето всекидневие пациентите имат склонност да ограничават своята ежедневна физическа дейност до момента на появата на ангина, без да отдават значение, че физическият им капацитет е намален, и вероятно поради тази причина се подценяват оплакванията и не се достига статистическа значимост в този раздел. Освен ограничение в своето ежедневие част от тях вероятно не осъзнават, че е възможно да се оптимизира тяхната терапия до степен на липса на ангина, поради което в раздела „Удовлетворение от лечението“ също не се открива статистически значима корелация с PTX3.

Данните ни показват, че пентраксин 3 има отношение към настоящите оплаквания на пациентите и степента на тяхната изразеност оценено с разделите: Физическо ограничение, Честота на ангинозната симптоматика и Качество на живот.

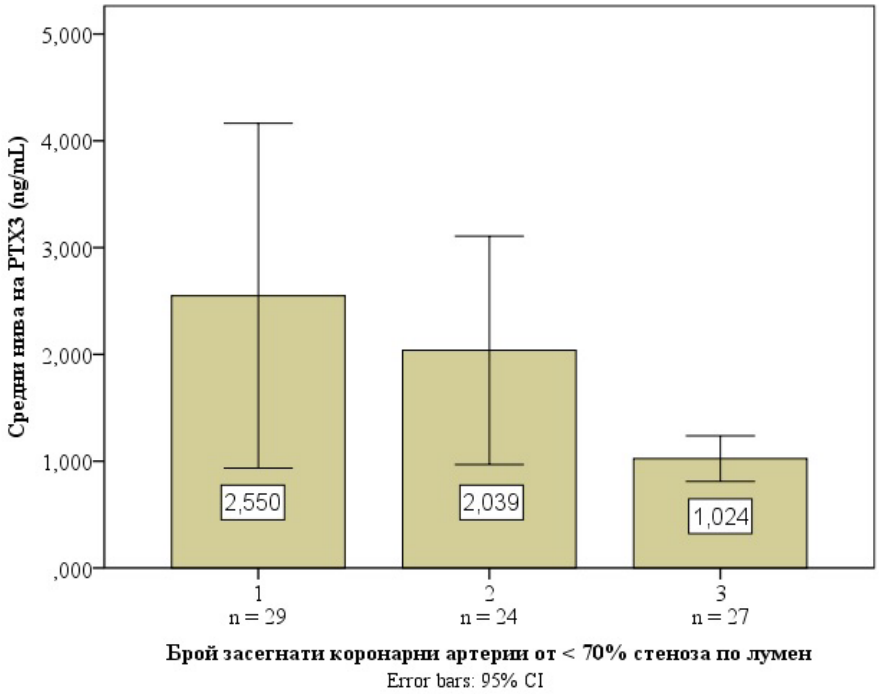
Пациентите с клинично изявена стабилна стенокардия представляват нискорискова група за нежелани сърдечно-съдови събития, като Douglas и сътр. докладват 3,1% при проследяване, докато резултатите от проучването Euro Heart Survey of Stable Angina показват 1,4% събития от нефатален миокарден инфаркт в цялата група и 3,2% за групата с ангиографски доказана коронарна атеросклероза (Daly и сътр., 2006; Douglas и сътр., 2015). Ниската честота на нежелани сърдечно-съдови събития при проследяване на тази група пациенти допълнително увеличава необходимостта от прецизиране и внимателна оценка на индикациите за провеждане на селективна коронарна ангиография. В нашето проучване откриваме, че пентраксин 3 има функционално значение при пациентите с ангина пекторис, показвайки добра зависимост с отделните раздели на въпросника на SAQ. Jenny и сътр. доказват корелацията между стойностите

на PTX3 и коронарния калциев скор в проучването MESA, което обвързва биомаркера с анатомичния субстрат за ангина. PTX3 се свързва с наличието на коронарен калций, но не и с неговото количество определено чрез Agatson score (Jenny и сътр., 2014).

Нашите данни и тези в литературата предполагат, че биомаркерът може да бъде използван в допълнение с други образни или функционални методи в кардиологията, оценяващи коронарната атеросклероза, допринасяйки с допълнителна информативна стойност. Това е от особена важност предвид все по-голямото значение в клиничната практика на функционалните изследвания за оценка на миокардната исхемия и прецизиране на необходимостта от последваща СКАГ при пациенти с хроничен коронарен синдром.

4.5. Пентраксин 3 и разпространение на коронарната атеросклероза

Разделихме пациентите спрямо коронарния им статус според броя на засегнатите коронарни артерии от < 70% стеноза по лумен в поне една коронарна артерия. Използвахме непараметричния тест на Kruskal-Wallis за оценка на разликите в нивата на PTX3 спрямо групите с различен брой на засегнати коронарни артерии. Резултатите не показаха статистически значима разлика между групите: Kruskal-Wallis χ^2 = 2,409, p = 0,300. Въпреки това, на фигура 17 е представена стълбовидна диаграма, при която се забелязва визуална тенденция към намаляване на средните стойности на PTX3 при увеличаване на броя засегнати от атеросклероза коронарни артерии. Отново трябва да се подчертае, че тази визуална зависимост не достига статистическа значимост с проведените непараметрични тестове: Spearman коефициент на корелация ρ = -0,106, p = 0,348.



Фигура 17. Стълбовидна диаграма и error bars (95% CI) на средните плазмени стойности на PTX3 според броя на засегнатите коронарни артерии от < 70% стеноза по лумен.

С оглед да се определи дали съществува разлика между групите пациенти разделени според броя засегнати от междинни по тежест стенози коронарни артерии и раздела „Физическо ограничение“ на SAQ, при Shapiro-Wilk ($p > 0,05$) данните се приеха за нормално разпределени и Levene’s test ($p > 0,05$) не показва значима разлика в дисперсиите, се проведе еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA. Резултатите показват, че няма статистически значима разлика между трите групи: $F = 1,123$, $p = 0,331$.

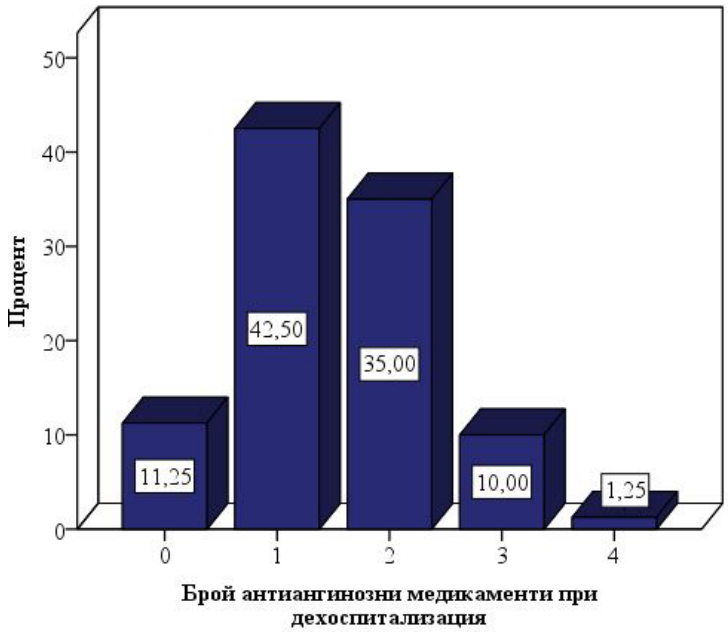
Ненормално разпределение на данните в раздела „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ се прие след теста на Shapiro-Wilk ($p < 0,05$) и се използва непараметричния тест на Kruskal-Wallis, където също не се установи разлика между групите пациенти разделени според засегнатите от междинни по тежест стенози коронарни артерии и раздела „Честотата на ангинозната симптоматика“ на SAQ: Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,013$, $p = 0,365$.

След обработка на пробите и получаване на резултатите за PTX3, установихме, че част от пациентите, при които е интензифицирана цялостната антиангинозна терапия като брой медикаменти при дехоспитализация са всъщност тези с по-високи изходни стойности на

PTX3. Тази корелация показва лека положителна тенденция без да достига статистическа значимост: Spearman коефициент на корелация ρ = 0,117, p = 0,303. Тук трябва да се отчете влиянието на терапевтичния лекарски прагматизъм и липсата на проведен тест с физическо натоварване в нашето проучване, който да обективизира ангинозната симптоматика при усилие и да насочва антиангинозната терапия за дома. На таблица 17 и фигура 18 са показани групите и броят на антиангинозните медикаменти в проценти при дехоспитализация. Промяната в честотата на прием се установи чрез теста на McNemar за зависими бинарни променливи.

Медикамент	Честота при хоспитализация	Честота при дехоспитализация	p
Бета-блокер	60%	73,8%	p = 0,007
Калциев антагонист от дихидропиридинов тип	42,5%	55%	p = 0,013
Нитрат	13,8%	7,5%	p = 0,332
Ивабрадин	3,8%	1,3%	p = 0,500
Триметазидин	7,5%	10%	p = 0,687
Ранолазин	0%	0%	–

Таблица 17. Честота по групи на антиангинозните медикаменти при хоспитализация и дехоспитализация.



Фигура 18. Стълбовидна диаграма, показваща броя антиангинозни медикаменти при дехоспитализация в проценти.

4.5.1. Обсъждане

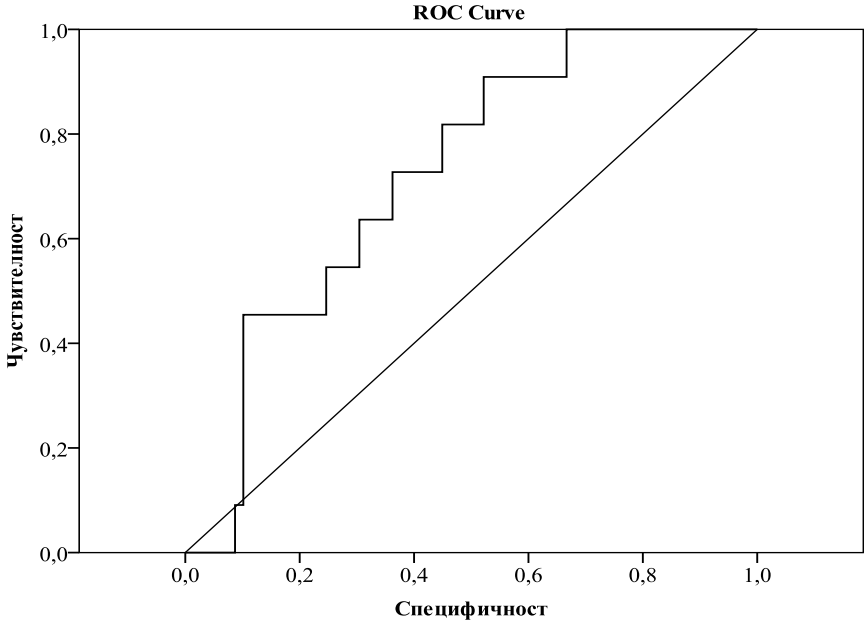
Получените резултати показват, че не се регистрират статистически значими разлики между плазмените стойности на PTX3 и разпределението на групите спрямо броя на засегнати коронарни артерии от междинни по тежест стенози. В нашето проучване PTX3 не корелира с анатомичния субстрат за ангина и броят засегнати от коронарна атеросклероза артерии, като не се наблюдава очаквано повишаване на стойностите му при увеличаване на броя засегнати от атеросклероза коронарни артерии. Тези данни заедно с описаната вече слаба, но статистически значима отрицателна корелация между нивата на PTX3 и раздела „Физическо ограничение“ на SAQ насочват мисленето, че част от пациентите имат ангина не само поради епикардна коронарна атеросклероза, но е възможно да имат и микроваскуларна дисфункция. Резултатите получени в нашето проучване най-вероятно се дължат на сложната и комплексна роля на биомаркера, отразяваща локалното съдово възпаление. Проучванията до момента са показали увеличаване на системните и локални нива на PTX3 с развитие на усложнената атеросклеротична плака (улцерация, тромбоза), но по отношение на стабилната атеросклеротична плака е възможно да оказва допълнителен стабилизиращ ефект, намалявайки гладкомускулната пролиферация и тромбоза (Otani и сътр., 2024). Conte и сътр. докладват, че завишените стойности на PTX3 се откриват при пациенти с високорискови за усложнения нископлътностни атеросклеротични плаки открити чрез компютърно-томографска ангиография – резултати от проучването CAPIRE (Conte и сътр., 2021). Несъответствие между тежестта на коронарната атеросклероза и стойностите на PTX3 откриват и Nakamura и сътр., които провеждат компютър-томографска ангиография при пациенти с оглед скрининг или с налична ангинозна симптоматика (Nakamura и сътр., 2015). Интересно е да се отбележи в проучване проведено от Norata и сътр., които документират в експериментални модели, че заедно със завишаване на стойностите на HDL-C се повишава експресията на PTX3, но не и на CRP или SAP (Norata и сътр., 2008). Тези данни затвърждават твърдението, че PTX3 не е молекула, която действа еднопосочно. Тя има разнообразни биологични функции като по отношение на атеросклерозата най-вероятно първоначално упражнява протективен ефект, но при дестабилизиране на атеросклеротичната плака, показва потенциране на веднъж настъпилия процес. Секрецията на PTX3 от ендотелните клетки на съдовете е резултат от многофакторното въздействие на про-инфламаторни и анти-

инфламаторни механизми. Биомаркерът има балансирана и вероятно болест-зависима роля в поддържането на съдовата хомеостаза, модулация на острия възпалителен процес и стабилизация, или дестабилизация на атеросклеротичната плака.

4.6. Пентраксин 3 и клинично проследяване

Всички пациенти след дехоспитализация се проследиха чрез индивидуална визита, медиана за периода на проследяване е 16 месеца (IQR 9–23), като се отчете настъпването и броят на рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика (нестабилна ангина пекторис, фатален и нефатален миокарден инфаркт) с проведени СКАГ и последващи перкутанни коронарни интервенции до м. 09.2025 г. включително. В нашата кохорта не се регистрира смърт от сърдечно-съдова причина по време на проследяването. В хода на клиничното проследяване регистрирахме 13,8% (n = 11) еднократни рехоспитализации при 11 пациенти по повод акцелерация на ангинозната симптоматика, при които се е провела повторна СКАГ след поставени индикации в съответното лечебно заведение, като при 11,8% (n = 9) от пациентите се е провела и PCI. Разделени по пол, 72,7% (n = 8) от рехоспитализациите са на мъже и 27,3% (n = 3) са на жени. Интересно е да се отбележи, че пациентите с изходно по-високи стойности на биомаркера са изложени на по-висок риск от рехоспитализации по повод на акцелерация на ангинозната симптоматика, като изходните стойности на PTX3 в кохортата имат слаба, но статистически значима положителна корелация: Spearman коефициент на корелация $\rho = 0{,}266$, $p = 0{,}017$. Проведохме ROC анализ, за да уточним оптималната прогностична стойност на биомаркера при тази група пациенти. Графиката на ROC кривата е представена на фигура 19.

Площта под кривата е 0,723 (95% CI 0,59–0,86, p = 0,018), което показва статистически значима умерена дискриминативна способност на PTX3 да отдиференцира пациенти с повишен риск от рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика в хода на клиничното проследяване.



Фигура 19. ROC крива на PTX3 като предиктивен маркер за рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика.

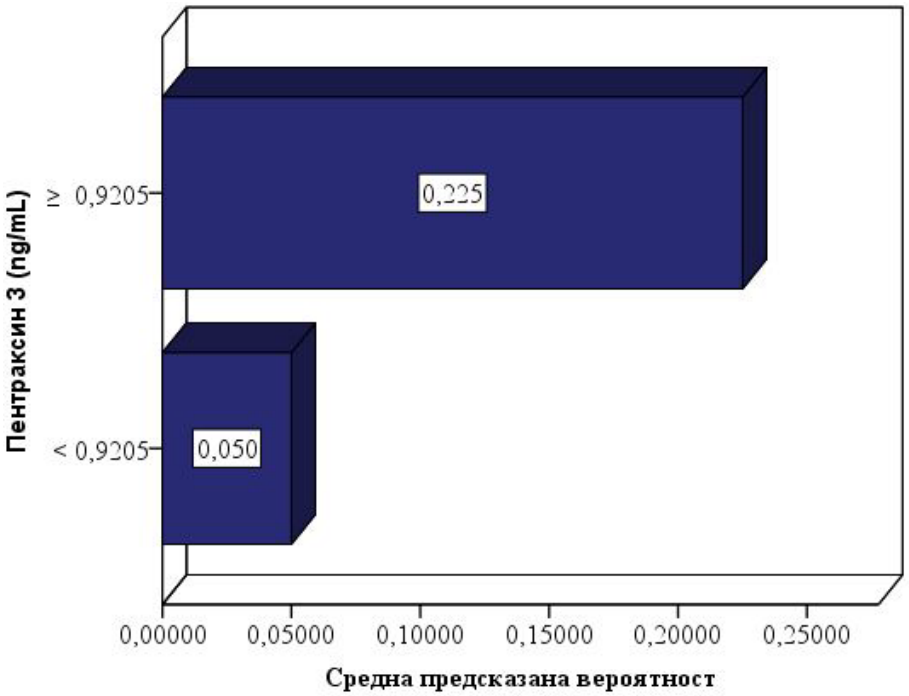
Определихме стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL като оптимална прагова стойност за предсказване на риска от рехоспитализации чрез Youden index. Така избраната стойност има 81,8% чувствителност и 55,1% специфичност, докато същата стойност използвана за определяне тежестта на ангинозната симптоматика в ежедневието чрез раздела „Физическо ограничение“ на SAQ има 68% чувствителност и 58,2% специфичност. Като абсолютна стойност, стойността 0,9205 ng/mL е близка до определената оптимална прагова стойност на PTX3 от 1,1025 ng/mL за съответния раздел. При използването на тази прагова стойност за определяне риска от рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика специфичността се повишава до 65,2%, но за сметка на по-ниска чувствителност от 63,6%. На таблица 18 сме представили обобщение на предложените от нас стойности на PTX3 със съответната чувствителност и специфичност в зависимост от крайната точка. Представени са оптималните (с удебелен шрифт) и определени чрез Youden index стойности на PTX3 като за всяка стойност на биомаркера са допълнени специфичността и чувствителността и по отношение на другите крайни точки.

	PTX3 стойност (ng/mL)	Акцелерация на ангинозната симптоматика (нестабилна ангина пекторис, фатален и нефатален миокарден инфаркт)	Раздел „Физическо ограничение“ на SAQ	Раздел „Честота на ангинозната симптоматика“ на SAQ	Раздел „Качество на живот“ на SAQ
Клиничен еквивалент		**Влошаване на състоянието**	**Физически капацитет**	**Честота на оплакванията**	**Качество на живот**
Чувствителност	0,9205	**81,8%**	68%	78,6%	55,3%
Специфичност		**55,1%**	58,2%	56,1%	54,8%
Чувствителност	1,1025	63,6%	**68%**	71,4%	52,6%
Специфичност		65,2%	**74,5%**	68,2%	73,8%
Чувствителност	1,01	72,7%	68%	**78,6%**	55,3%
Специфичност		60,9%	67,3%	**63,6%**	66,7%
Чувствителност	0,821	90,9%	72%	85,7%	**73,7%**
Специфичност		44,9%	45,5%	45,5%	**52,4%**

Таблица 18. Обобщение на предложените от нас прагови стойности на PTX3, които могат да бъдат интегрирани в клиничната практика, според данните от проведеното проучване.

След определянето на стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL като оптимална прагова стойност за предсказване на риска от рехоспитализации, разделихме групата на пациенти с високи и ниски стойности на PTX3 според вече определената прагова стойност и медиана 0,9205 ng/mL. Поради бинарния характер на първичната крайна точка – рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика, използвахме еднофакторен логистичен регресионен анализ с пентраксин 3 като предиктор, с което се доказа, че пациенти със стойности на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL имат 5,5 пъти по–висока вероятност от рехоспитализации в сравнение с групата със стойности < 0,9205 ng/mL, отношение на шансовете (OR) = 5,516. Коефициентът на регресия (B = 1,708) демонстрира положителна корелация между високите стойности на PTX3 и риска от рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика. Статистическата значимостта на резултатите се подкрепя и от Wald статистиката: Wald = 4,355 p = 0,037. Константата на модела (B = -2,944) показва ниска вероятност за пациенти със стойности на PTX3 < 0,9205

ng/mL да бъдат рехоспитализирани. Това носи със себе си особено важно клинично значение чрез обособяване на две групи според стойността на PTX3: нискорискова и високорискова група, фигура 20.



Фигура 20. Стълбовидна диаграма, демонстрираща повишена вероятност от рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика при пациентите в групата с високи стойности на PTX3 в хода на проследяването.

Изводите от проведения логистичен регресионен анализ показват, че изходно завишените стойности на PTX3 имат информативна стойност насочена към това дали ще настъпи рехоспитализация в хода на проследяването. Средната предсказана вероятност за рехоспитализация изчислена от логистичния модел в нашето проучване при пациентите в групата с висок PTX3 е 22,5%, докато в групата с ниски стойности на показателя е 5%. Фигура 20 онагледява описаната зависимост. Тези данни се потвърдиха и с непараметричния тест Pearson Chi-square, като отново се затвърди статистически значимата корелация между повишените стойности на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL и повторните рехоспитализации по повод на акцелерация на ангинозната симптоматика в хода на клиничното

проследяване: Pearson Chi-square $\chi^2 = 5{,}165$, df = 1, p = 0,023. Затвърждава се стабилността на зависимостта, като PTX3 може да е клиничен биомаркер, който да помогне в стратификацията на високорискова група пациенти. На таблица 19 са представени разликите в изходните показатели между двете групи разделени от PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL.

Показател	**Нисък PTX3 Mean ± 1 SD**	**Висок PTX3 Mean ± 1 SD**	**p**
N	40	40	
Възраст	58,23 ± 7,31	59,60 ± 7,14	0,311
BMI (kg/m^2)	30,82 ± 5,66	30,04 ± 5,73	0,433
ЛК ТДР (mm)	49,40 ± 5,22	48,93 ± 5,79	0,517
ФС (%)	32,10 ± 6,10	29,43 ± 4,99	0,035
Креатинин (mmol/L)	73,80 ± 16,44	76,20 ± 14,82	0,495
eGFR ($mL/min/1{,}73m^2$)	91,02 ± 20,26	86,90 ± 17,36	0,319
Общ холестерол (mmol/L)	4,94 ± 1,56	4,87 ± 1,19	0,969
LDL-C (mmol/L)	2,85 ± 1,44	2,77 ± 1,0	0,897
HDL-C (mmol/L)	1,28 ± 0,39	1,31 ± 0,37	0,707
Триглицериди (mmol/L)	1,95 ± 1,26	1,74 ± 1,17	0,416
CRP (mg/l)	3,10 ± 3,86	3,29 ± 4,38	0,889

Таблица 19. Разлика в изходните показатели на кохортата разделена в две групи според стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL.

На таблица 20 са представени наличието на традиционни рискови фактори в двете групи разделени от стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL.

Рисков фактор	**Нисък PTX3**	**Висок PTX3**	**p**
N	40	40	
Тютюнопушене	45% (n = 18)	40% (n = 16)	0,651
Хипертонична болест	95% (n = 38)	87,5% (n = 35)	0,432
Захарен диабет тип 2	27,5% (n = 11)	25% (n = 10)	0,799
Дислипидемия	67,5% (n = 27)	57,5% (n = 23)	0,356

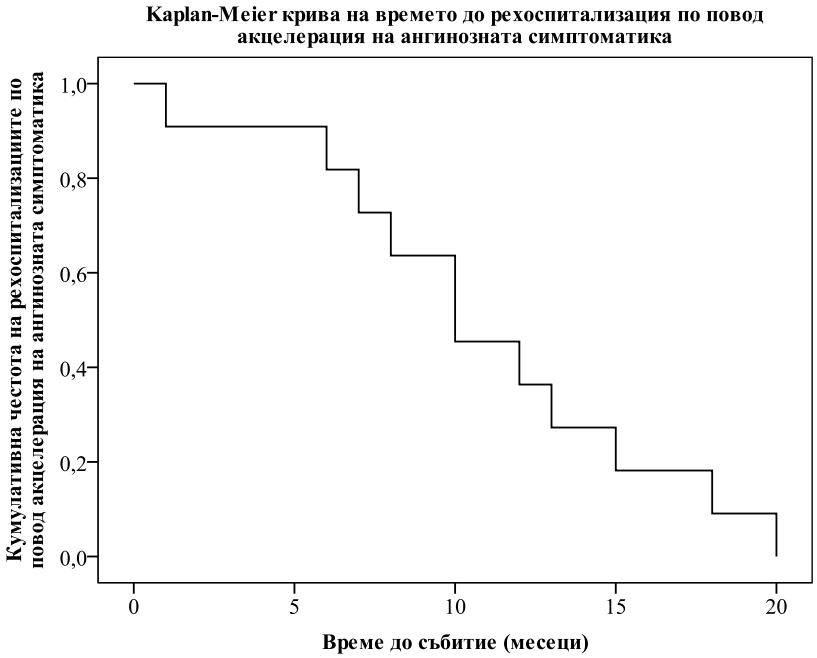
Таблица 20. Наличие на традиционните рискови фактори в двете групи разделени според стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL.

На таблица 21 са представени средният брой засегнати коронарни артерии от междинни по тежест стенози в две групи разделени според стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL.

	Нисък PTX3	**Висок PTX3**	**p**
N	40	40	
Брой засегнати коронарни артерии от междинни по тежест стенози Mean ± 1 SD	2,03 ± 0,86	1,93 ± 0,83	0,599

Таблица 21. Среден брой засегнати коронарни артерии от междинни по тежест стенози ± 1 SD в двете групи разделени според стойността на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL.

Медианното време до настъпването на рехоспитализация, определен чрез Kaplan-Meier анализ, по повод акцелерация на ангинозната симптоматика е 10 месеца (95% CI 5,68–14,32). От всички отчетени рехоспитализации в хода на проследяването до края на първата година само 36,4% (n = 4) от пациентите не са били рехоспитализирани, фигура 21.

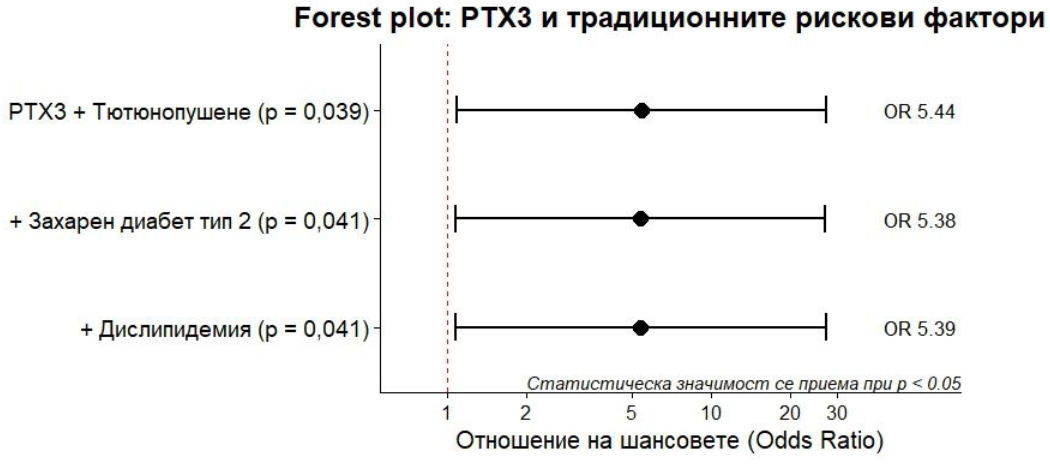


Фигура 21. Време до рехоспитализация по повод акцелерация на ангинозната симптоматика при пациенти с коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура.

Въпреки че броят на рехоспитализациите с проведени повтори СКАГ в хода на проследяването на кохортата е само 11, интересно е да се отбележи, че интензифициране на антиангинозната терапия са получили едва 36,4% (n = 4) от пациентите, докато 63,6% (n = 7) са останали на същия брой медикаменти, както са били в дома преди хоспитализацията. По отношение на статиновата терапия при 54,6% (n = 6) е интензифицирана, а при 45,5% (n = 5) са останали на същата или по-ниска еквивалентна доза статин. Данните показват, че не всички пациенти изложени на повишен риск от повторни рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика, получават оптимална антиангинозна терапия и интензифициране на статиновата терапия.

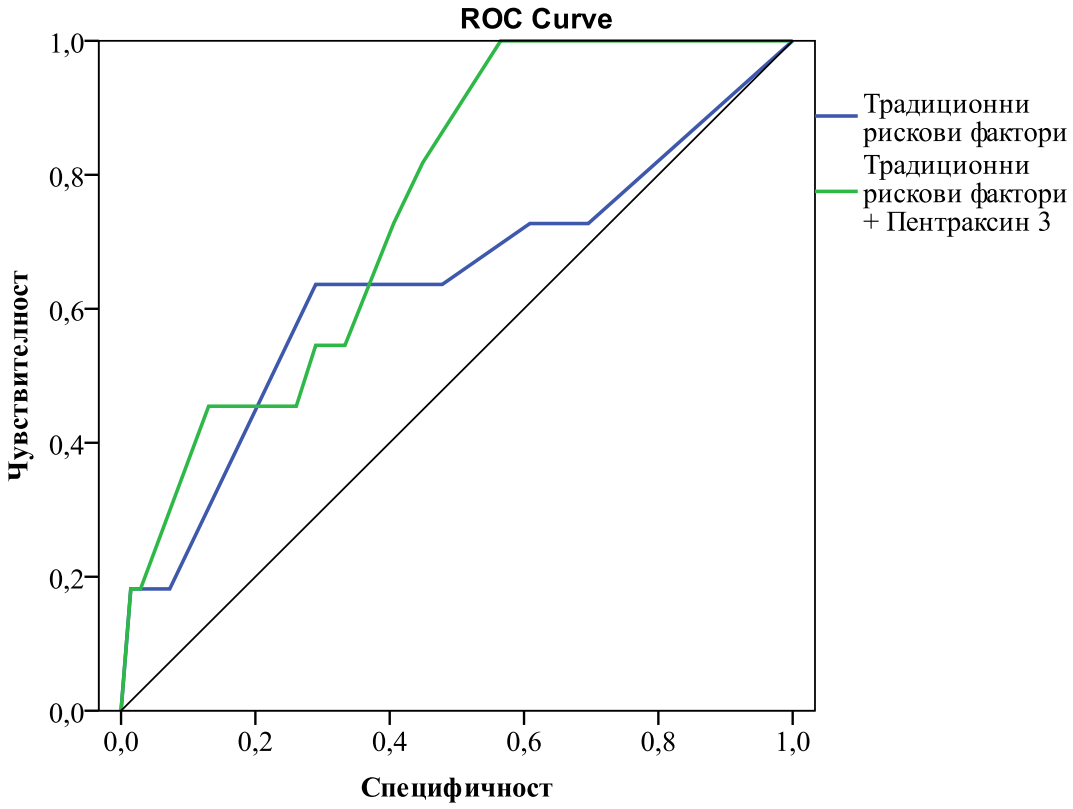
Използвахме многофакторен логистичен регресионен анализ, за да оценим дали бинарната променлива PTX3 ще запази своята прогностична стойност по отношение на рехоспитализациите по повод на акцелерация на

ангинозната симптоматика в присъствието на традиционните рискови фактори, добавяйки ги в следната последователност: тютюнопушене, захарен диабет тип 2 и дислипидемия. Поради високата честота на артериалната хипертония в изследваната кохорта (91,3%), тя не беше включена в модела. Предвид ограничения брой събития n = 11, се използва подход на поетапно добавяне на променливите, проследявайки за статистическа значимост на основния предиктор в проучването: PTX3. В присъствие на тютюнопушене, PTX3 с прагова стойност ≥ 0,9205 ng/mL, е статистически значим предиктор за бъдещи рехоспитализации: (B = 1,693, стандартна грешка (SE) = 0,822, p = 0,039), OR = 5,44 (95% CI 1,09–27,24). След това добавихме към модела захарен диабет тип 2: (B = 1,68, SE = 0,82, p = 0,041), OR = 5,38 (95% CI 1,07–27,01). На трето място добавихме дислипидемия към модела с резултати: (B = 1,685, SE = 0,824, p = 0,041), OR = 5,39 (95% CI 1,07–27,12). В многофакторния логистичен регресионен анализ, след добавянето на традиционните рискови фактори към модела, PTX3 остава статистически значим предиктор за последващи рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика. В моделите се демонстрира устойчива тенденция към увеличаване на риска от рехоспитализации ~ 5 пъти. Стойности на биомаркера ≥ 0,9205 ng/mL могат да бъдат използвани съвместно с традиционните рискови фактори за оценка на риска от бъдещи рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика при пациенти с коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура. На фигура 22 са представени графично данните чрез Forest plot с 95% доверителен интервал.



Фигура 22. Forest plot на многофакторната логистична регресия при поетапно добавяне на традиционните рискови фактори към модела включващ PTX3.

С оглед да оценим дикриминативната способност на моделите за оценка прогностичната стойност по отношение на рехоспитализациите поради акцелерация на ангинозната симптоматика, изчислихме и сравнихме ROC кривите и AUC в два отделни модела. В първия модел включихме следните рискови фактори: тютюнопушене, захарен диабет тип 2, дислипидемия и артериална хипертония като получихме слаба дискриминативна способност, която не достига статистическа значимост: AUC = 0,636 (95% CI 0,43–0,84, p = 0,150). Във втория модел към тях добавихме и пентраксин 3, получавайки статистически значима умерена дискриминативна способност: AUC = 0,754 (95% CI 0,62–0,89, p = 0,007). Резултатите показват убедително, че добавянето на пентраксин 3 към модела подобрява дискриминативната способност с ΔAUC = 0,118, правейки модела статистически значим, което подчертава неговата независима и адитивна прогностична стойност към утвърдените традиционни рискови фактори, фигура 23.



Фигура 23. ROC криви, изобразяващи прогностичната стойност на два модела по отношение на рехоспитализациите по повод акцелерация на ангинозната симпотамтика. Първи модел (син) само с традиционни рискови фактори и втори модел (зелен) при добавянето към тях на пентраксин 3.

4.6.1. Обсъждане

Прогностичното значение на пентраксин 3 за MACE е доказана в литературата основно при проследяване на пациенти след остър коронарен синдром. Данните натрупани до момента за отношението на биомаркера към рехоспитализациите по повод акцелерация на ангинозната симптоматика при пациенти с хроничен коронарен синдром са оскъдни. Има единични съобщения за проследяване на пациенти с хроничен коронарен синдром. Dubin и сътр. докладват прогностичната стойност на пентраксин 3 по отношение на MACE при пациенти с хроничен коронарен синдром като стойности на PTX3 между 0,809–9,770 ng/mL се асоциират с повишен риск от нефатален миокарден инфаркт, инсулт, смърт поради сърдечно-съдова причина или дебютна сърдечна недостатъчност. Важно е да се отчете, че добавяйки към модела бъбречната функция определена чрез гломерулната филтрация, прогностичната стойност на биомаркера намалява, но все пак остава значима (Dubin и сътр., 2012). Тези резултати са потвърждават от нашите данни, че високите стойности на пентраксин 3 имат висока чувствителност да отдиференцират високорисковите пациенти за сърдечно-съдови събития, дори при липса на хронично бъбречно заболяване (в нашето проучване всички пациенти са с eGFR > 60 mL/min/1,73m^2), пентраксин 3 има самостоятелна прогностична стойност по отношение настъпването на рехоспитализации поради акцелерация на ангинозната симптоматика. В нашата кохорта определихме чрез еднофакторен логистичен регресионен анализ, че средната предсказана вероятност за настъпване на рехоспитализация по повод акцелерация на ангинозната симпотамтика е 5,5 пъти по-висока в групата със стойности на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL, отколкото в групата с PTX3 < 0,9205 ng/mL**.** Сравнението на двете подгрупи разделени от медианната стойност на пентраксин 3 показва липса на статистически значима разлика между тях в изследваните лабораторни показатели (CRP, креатинин, общ холестерол, LDL-C, HDL-C и триглицериди), както и в разпределението на традиционните рискови фактори (тютюнопушене, хипертонична болест, захарен диабет тип 2 и дислипидемия). Интересно е да се отбележи липсата на статистически значима разлика между групите според броя засегнати от атеросклероза коронарни артерии. Статистически значима разлика от изследваните параметри се наблюдава единствено във фракцията на скъсяване, т.е. разделянето на пациентите според медианата на пентраксин 3 в нашето проучване носи допълнителна информативна

стойност в две сходни по разпределението на рисковите фактори, демографските и клинични характеристики групи.

Мета-анализ проведен от Chu и сътр. включващ 5 174 пациенти в целия спектър на исхемичната болест на сърцето отново потвърждават значението на пентраксин 3 като предиктор за MACE най-вече в групите след остър коронарен синдром. Това е обяснимо поради изразената локално-съдова възпалителна реакция с по-изразено повишаване на стойностите на биомаркера в острата фаза (Chu и сътр., 2019). От докладваните проучвания Miyazaki и сътр. не откриват прогностична роля на PTX3 при пациенти включени поне 3 месеца след миокарден инфаркт и прекаран повторен такъв или реализирана сърдечно-съдова смърт в хода на проследяването (Miyazaki и сътр., 2014). И все пак се отбелязва, въпреки малкото на брой проучвания при пациенти с хроничен коронарен синдром, че пентраксин 3 има положителна предсказваща стойност по отношение на MACE макар и в по-малка степен отколкото при пациенти след ОКС. Остава неизяснено дали хронично завишените стойности на PTX3 в плазмата носят със себе си пропорционално увеличаване на сърдечно-съдовия риск. Откроява се 11 екстремни стойности на биомаркера в нашата кохорта, като при 4-ма пациенти стойностите на PTX3 > 10 ng/mL. Хронично завишените базални стойности на PTX3 при липса на възпалителен процес вероятно са предиктор за висок сърдечно-съдов риск. Подобни данни има докладвани за hsCRP от проучването The Women's Health Study, където се счита, че рискът се увеличава пропорционална с увеличаване на абсолютната стойност на hsCRP (Ridker и сътр., 2004).

В нашето проучване определихме оптимална прагова стойност за предсказване на рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика от ≥ 0,9205 ng/mL. Тази стойност е различна от стойността съответстваща на разделите от SAQ: „Физическо ограничение“ и „Честота на ангинозната симптоматика“, където се открои слаба отрицателна корелация чрез методът на Spearman, която е статистически значима за раздела „Физическо ограничение“ и показва тенденция за раздела „Честота на ангинозната симптоматика“. Тези данни показват, че PTX3 може да бъде използван за допълнителна информативна стойност към клиничната оценка, отдифиренцирайки исхемичната гръдна болка и да насочи вниманието към по-ранно и пълно оптимизиране на медикаментозната терапия с включване на няколко медикамента с различни патогенетични механизми на действие,

както и ранно интензифициране на статиновата терапия при високорисковите пациенти за последващи рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика. Всяка рехоспитализация поради акцелерация на ангинозната симптоматика носи със себе си допълнителни здравни разходи и често инвазивни изследвания като СКАГ, които макар и рутинно провеждани в ежедневието имат своите рискове и възможни усложнения. За реалната клинична практика винаги е по-удобно да се използва унифицирана стойност, но данните ни показват, че малки разлики в абсолютна стойност на пентраксин 3 водят до значителна разлика в чувствителността и специфичността в зависимост от клиничната крайна точка. Уместно е според клиничния контекст да бъдат използвани различни прагови стойности за биомаркера. Трябва да се отчете възможността описаните разлики да се дължат на грешка в методиката, грешка в обработката на пробите или да са резултат на субективност в попълнените от пациентите данни.

Нашите данни показват, че много ниските базални нива на PTX3 и съответно съдовото възпаление са свързани с по-благоприятни клинични резултати в сравнение с пациентите със завишени стойности на PTX3. В този контекст PTX3 изходно изследван при пациенти с коронарна атеросклероза, които нямат нужда от реваскуларизационна процедура може да подпомогне за преодоляване на клиничната инертност и дехоспитализиране на високорисковата група пациенти с оптимална медикаментозна терапия, включваща медикаменти действащи по различни патогенетични механизми и по този начин да се предотвратят повторни рехоспитализации.

За интегрирането на пентраксин 3 в ежедневната клинична практика той трябва да предоставя по-добра прогностична стойност отколкото hsCRP в моделите с традиционните рискови фактори. Необходим в клиничната практика е биомаркер, който да подобри предсказващата стойност на вече съществуващите рискови модели, използващи традиционните рискови фактори, защото те могат да обяснят само част от нежеланите сърдечно-съдови събития. Логично е съдово-специфичният биомаркер да предоставя по-добра предсказваща стойност, отколкото системният неспецифичен възпалителен биомаркер. В Rotterdam Study, където са включени 7 983 участници на възраст > 55 г., показва че hsCRP не подобрява прогностичната стойност на моделите, включващи традиционните рискови фактори (van der

Meer и сътр., 2003). Въпреки че това проучване е проведено сред по-възрастна популация пациенти, тези данни се потвърждават и от проучването ARIC с включени 15 792 пациенти на възраст от 45-74г., като добавянето на hsCRP подобрява минимално модела с традиционните рискови фактори, увеличавайки статистически незначимо AUC с 0,003 (Folsom и сътр., 2006). Високочувствителният С-реактивен протеин самостоятелно има добра предсказваща стойност, но когато се добави към модела с традиционните рискови фактори, той допринася минимално и почти не подобрява предсказващата стойност на модела за последващи нежелани сърдечно-съдови събития.

От нашите данни добавянето на PTX3 към прогностичния модел подобрява AUC с 0,118 сравнено с използването само на традиционните рискови фактори. Трябва да се отчете, че проследяването на пациентите в дългосрочен аспект с отчитане на допълнителни атеросклеротични сърдечно-съдови крайни точки (инсулт, периферна артериална болест) е възможно да подобри допълнително модела. Проучването Cardiovascular Health Study включва 1 583 участника на възраст ≥ 65 години, при които липсват данни за сърдечно-съдово заболяване. При проследяването са отчетени крайните точки: новопоявила се ангина, миокарден инфаркт, инсулт, сърдечно-съдова смъртност и обща смъртност. Данните от проучването показват, че пентраксин 3 подобрява модела с включването си към традиционните рискови фактори по отношение на две от крайните точки: сърдечно-съдова смърт и смърт по всякаква причина: HR 1,14 (95% CI 1,04–1,26) и HR 1,10 (95% CI 1,04–1,16). По отношение на новопоявилата се ангина и миокарден инфаркт не се достига статистическа значимост: HR 1,06 (95% CI 0,96–1,18) и HR 0,94 (95% CI 0,79–1,13) (Jenny и сътр., 2009).

В обобщение, биомаркерът пентраксин 3 представлява обещаваща възможност за подобряване на прогностичната стойност на моделите, използващи традиционни рискови фактори. Той се отличава от hsCRP по това, че е независим от традиционните рискови фактори, което му дава възможност да бъде прогностичен биомаркер при пациенти с коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура. Клинично предимство е доказаната в литературата отлична корелация между локално измерените съдови нива на PTX3 и системните стойности, което го прави леснодостъпен за изследване и клинична употреба.

5. ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Селективната коронарна ангиография е инвазивна процедура, която се извършва в специализирани катетеризационни лаборатории, като данни на ESC към 2022 г. показват, че в България има 8,88 болници (държавни и частни) разполагащи с катетеризационни лаборатории на милион от населението (https://eatlas.escardio.org/Atlas/ESC-Atlas-in-Interventional-Cardiology/Interventional-cardiology-infrastructure/ccr_cath_1m_r-hospital-with-cath-labs-per-million-people). Важно е да се отбележи, че наличието на повече от една катетеризационна лаборатория в болница не се отчита допълнително, т.е. реалният брой налични катетеризационни лаборатории е по-голям. Проведените селективни коронарни ангиографии и/или диагностични (лява и/или дясна) сърдечни катетеризации на милион от населението към 2022 г. са 4 397,6 (https://eatlas.escardio.org/Atlas/ESC-Atlas-in-Interventional-Cardiology/Diagnostic-coronary-angiography/sipcp_diag_1m_r-coronary-angiography-and-diagnostic-cardiac-catheterization-per?utm_source=chatgpt.com). Проведените коронарни интервенции (балонна ангиопластика с или без поставяне на стент) или проведени други коронарни интервенции на милион от населението към 2022 г. е 4 914,6 (https://eatlas.escardio.org/Atlas/ESC-Atlas-in-Interventional-Cardiology/Interventional-cardiology-procedures/sipcp_pci_1m_r-percutaneous-coronary-interventions-pci-per-million-people?utm_source=chatgpt.com). В сравнение с останалите държави от Европа в България се правят най-много интервенционални процедури по коронарните артерии. За сравнение на таблица 22 са представени данните от ESC към 2022 г. за държави от западна Европа и държави граничещи с България. Тук не се включват коронарните интервенции проведени в хода на остър коронарен синдром със ST-елевация.

Държава	Брой коронарни интервенции на милион от населението към 2022 г.
България	4 914,6
Германия	4 008,8
Турция	3 822,2
Франция	3 164,8
Италия	2 493,3
Гърция	2 287,4
Испания	1 572,9
Румъния	1 038,8

Таблица 22. Брой на проведените коронарни интервенции на милион от населението към 2022 г. в държави от западна Европа и държави граничещи с България, данни на ESC.

Въпреки провежданите селективни коронарни ангиографии и перкутанни коронарни интервенции в България се отчита най-висока преждевременна смъртност по повод на сърдечно-съдови заболявания при мъжете и жените (https://eatlas.escardio.org/Data/Cardiovascular-disease mortality/hs_dth_cvd_prem_100k_m_r-prenature-deaths-due-to-cardiovascular-diseases-male;https://eatlas.escardio.org/Data/Cardiovascular-disease-mortality/hs_dth_cvd_prem_100k_f_r-premature-deaths-due-to-cardiovascular-diseases-female). Тази статистика показва, че в България значителна част от финансовите ресурси на здравеопазната система се изразходват за провеждане на високоспециализирани изследвания и процедури като СКАГ и PCI, без това да се отразява съществено върху общата преждевременна смъртност дължаща се на сърдечно-съдови заболявания в сравнение със страни където се влагат по-малко финансови средства в този сектор.

Проведохме анализ разход-резултат с оглед да оценим две клинични стратегии: стандартна стратегия, която включва провеждането на последваща СКАГ ± PCI при пациенти с известна коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура и стратегия с изследването на пентраксин 3 след проведена СКАГ при тази група пациенти.

Дефинирахме здравния ефект като брой предотвратими СКАГ при пациентите, благодарение на интензифициране на медикаментозната терапия и стриктно лекарско наблюдение.

Изчислихме индекс на разходите към здравните ефекти като разходите са определени в монетарни единици (евро). При първата стратегия се използваха цените на клинични пътеки 25 и 26, определени от Националната здравноосигурителна каса, докато разходите по втората стратегия са определени от средната цена на ELISA kit-а необходим за изследване на биомаркера пентраксин 3 при 80 пациенти, съотнесени към броя предотвратими СКАГ ± PCI. В нашето проучване медианното време за настъпване на рехоспитализация по повод акцелерация на ангинозната симптоматика, която е причина за провеждане на СКАГ с или без последваща PCI е 10 месеца. При рутинното изследване на пентраксин 3 в клиничната практика би било необходимо предотвратяването на само една рехоспитализация при тези пациенти, за да се осигури благоприятно съотношение разход-ефект. В допълнение широкото използване на биомаркера ще понижи неговата цена като консуматив, правейки го достъпен и допълнително подобрявайки съотношението разход-ефективност.

6. ИЗВОДИ

1. Средните стойности на пентраксин 3 са по-високи при жените в сравнение с тези при мъжете.

2. Липсва корелация между стойностите на пентраксин 3 и С-реактивен протеин при пациенти без клинични и лабораторни данни за възпалително заболяване.

3. Пентраксин 3 има потенциал да бъде използван в клиничната практика като функционален показател за тежестта на ангинозната симптоматика, подпомагайки клиничната оценка и селектиране на пациентите с индикации за провеждане на СКАГ.

4. В нашето проучване пациенти със стойности на пентраксин 3 < 0,9205 ng/mL имат 5% вероятност да бъдат рехоспитализирани по повод акцелерация на ангинозната симптоматика в хода на клиничното проследяване: медиана 16 месеца (IQR 9–23).

5. В нашето проучване стойности на пентраксин 3 ≥ 0,9205 ng/mL имат 81,8% чувствителност и 55,1% специфичност за предсказване на рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика в хода на клиничното проследяване: медиана 16 месеца (IQR 9–23).

6. Изследването на пентраксин 3 след СКАГ при пациенти, които не подлежат на реваскуларизационна процедура може да помогне в отдиференцирането на високорискова група за настъпване на последващи рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика.

7. Високорисковата група пациенти имат необходимост от интензифициране на статиновата и антиангинозната терапия, както и от стриктно лекарско наблюдение.

7. ПРИНОСИ

7.1. Приноси с оригинален характер

1. Проучването е от първите в България изследващо биомаркера пентраксин 3 при пациенти с исхемична болест на сърцето.

2. За първи път в достъпната литература се описва биомаркер, който може да има потенциално функционално значение при пациенти със стабилна ангина пекторис, подпомагайки клиничната оценка на ангинозната симптоматика.

3. Пентраксин 3 е възможно да допринесе в стратификацията на високо- и нискорискова група пациенти за последващи рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика, като се предложи прагова стойност, която може да се интегрира в клиничната практика.

7.2. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърди се сложната и многофакторна роля на биомаркера пентраксин 3 при пациенти с исхемична болест на сърцето.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пентраксин 3 е съдово-специфичен биомаркер, който може да бъде интегриран в клиничната практика. Биомаркерът може да намери приложение в подпомагане на процеса на първоначалната оценка относно тежестта и честотата на ангинозната симптоматика, която до голяма степен в рутинната клинична практика зависи от опита на клиницист. При пациентите с коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура може да се отдиференцират две групи пациенти въз основа на изходните стойности на пентраксин 3: високо- и нискорискова група за последващи рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика. Това би помогнало в индивидуализиране на терапевтичния подход спрямо всеки пациент, интензифициране на антиангинозната и антилипемичната терапия и препоръки за стриктно лекарско наблюдение. Приложените мерки при високорисковата група пациенти ще намалят финансовия товар върху здравеопазната система.

9. БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ

Настоящето проучване предоставя възможност за бъдещи изследвания свързани със съдовия възпалителен биомаркер пентраксин 3 в областта на хроничния коронарен синдром. Хроничният коронарен синдром е част от исхемичната болест на сърцето, при която липсват доказани биомаркери с клинична полза. Свързаността на пентраксин 3 със симптоматиката при тези пациенти с изява на стабилна ангина пекторис дава потенциал за развитие в насока неговото използване с оглед разграничаване на пациентите с ангинозна от тези с неангинозна гръдна болка, както и подпомагане на оценката на работната електрокардиографска проба или други функционални изследвания в кардиологията с цел намаляване до минимум на фалшиво положителните или фалшиво отрицателните резултати. Необходими са мащабни проучвания свързани с дългосрочното проследяване на тези пациенти с оглед затвърждаване на получените от нас резултати както и надграждане в областта на генетиката за изясняване генетичната детерминираност на базалното съдово възпаление и неговото нарастващо клинично значение.

10. НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Отчитаме еднократното изследване на пентраксин 3, без да има повторно вземане на проби, с което да се елиминира възможна грешка в изходните стойности на биомаркера и да се затвърдят постоянните базални нива на съдово възпаление.

2. Срокът за клинично проследяване на пациентите е ограничен, което намалява възможността за настъпване на смърт от сърдечно-съдова причина както и общата смъртност.

3. Част от рехоспитализациите са отчетени по анамнестични данни от пациентите.

4. Не е проведено функционално неинвазивно изследване преди СКАГ за обективизиране на миокардната исхемия.

5. Не при всички пациенти е проведено функционално инвазивно изследване (FFR) за оценка на миокардната исхемия.

6. Не е изследван hsCRP с оглед директно сравнение на прогностичната стойност на двата биомаркера.

7. Относително малък изследван контингент от пациенти.

11. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Hristov D.** Inflammation as a risk factor in patients with ischemic heart disease. Heart- Lung (Varna), 2023;29:37-42.

2. **Христов Д.** Мястото на възпалителния протеин Пентраксин 3 като биомаркер при пациенти с исхемична болест на сърцето. Bulgarian Cardiology. 2024;30(3):36-44.