



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

**ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС КАРДИОЛОГИЯ**

Д-р Розен Красимиров Григоров

**ВРЕМЕ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ НА КОНТРАСТ
ПРЕЗ МИОКАРДА ПРИ ПАЦИЕНТИ С
НЕЗНАЧИМА КОРОНАРНА БОЛЕСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност Кардиология

Научен ръководител:

Проф. д-р Светослав Георгиев д.м.

Научно жури:

Проф. д-р Йото Йотов д.м.

Доц. д-р Атанас Ангелов д.м.

Проф. д-р Жанета Георгиева д.м.

Проф. д-р Борислав Георгиев д.м.

Проф. д-р Арман Постаджиян д.м.

Варна, 2026 г.

Дисертационният труд съдържа 158 страници и е онагледен с 31 таблици и 28 фигури. Библиографията включва 332 литературни източника. Проучването е извършено във Втора клиника по кардиология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Първа катедрата по вътрешни болести към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 06.11.2025 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на2026 г. от часа в зала на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО	10
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	11
1. Материална база за реализиране на дисертационен труд.....	11
2. Участници в проучването	11
3. Дизайн на проучването	12
4. Крайна точка	15
5. Статистически методи.....	15
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	18
1. Характеристики на пациентите	18
2. Характеристики на изследването	21
3. Индексиране на времето за преминаване на контраст през миокарда	22
4. Корелационен анализ между индексираното време за преминаване на контраста през миокарда (иВПКМ) и функционалния клас по CCS.....	27
5. Връзка между иВПКМ и Seattle angina questionnaire (SAQ)	29
6. Групов анализ на резултатите	31
8. Групов анализ на рисковите фактори и анатомичните вариации между пациентите, разпределени в бързата и бавната група и иВПКМ.....	39
9. Анализ на прилаганата медикаментозна терапия.....	42
10. Връзка между приеманите медикаменти и функционалния клас по CCS	44
11. Многофакторен линеен регресионен анализ на ефекта на медикаментозната терапия и броя приемани медикаменти върху иВПКМ ..	44
V. ДИСКУСИЯ	46
1. Технически аспекти и методи за индексирание.....	46
2. Сравнение с описаните до момента флуороскопски индекси.....	47
3. Демографски характеристики, рисков профил и тежест на ангинозната симптоматика в популацията.....	50
4. Определяне на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) и индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ).....	53
5. Корелационен анализ между индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), функционалния клас по CCS и Seattle Angina Questionnaire	54

6. Групов анализ на данните	55
7. Анализ на връзката между класическите сърдечно-съдови рискови фактори, анатомичните особености и индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ)	56
8. Връзка между медикаментозната терапия и индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ)	58
9. Ограничения	63
10. Бъдещи перспективи	64
VI. ИЗВОДИ	66
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	67
VIII. ПРИНОСИ	69
БЛАГОДАРНОСТИ	72

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АКЕи – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
АРБ – ангиотензин рецепторни блокери
ВПКМ – време за преминаване на контраст през миокарда
ЕКГ – електрокардиограма
ИБС – исхемична болест на сърцето
иВПКМ – индексирано време за преминаване на контраст през миокарда
КАБ – коронарна артериална болест
КМД – коронарна микроваскуларна дисфункция
МВА – микроваскуларна ангина
ТТЕ – трансторакална ехокардиография
ACEi – Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor
ANOCA – Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries / ангина при необструктивна коронарна болест
ARB – Angiotensin II Receptor Blocker
ASA – Acetylsalicylic acid / ацетилсалицилова киселина
BMI – Body Mass Index / индекс на телесна маса
CCB – Calcium Channel Blocker / блокер на калциевите канали
CCFC – Coronary Clearance Frame Count
CCS – Canadian Cardiovascular Society / Канадско сърдечно-съдово дружество
CFR – Coronary Flow Reserve / коронарен резерв на кръвотока
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CSFT – Coronary Sinus Filling Time
cTFC – corrected TIMI Frame Count
ESC – European Society of Cardiology / Европейско дружество по кардиология
HDL – High Density Lipoprotein / липопротеини с висока плътност
HFpEF – Heart Failure with preserved Ejection Fraction / сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
IMR – Index of Microcirculatory Resistance / индекс на микроваскуларна резистентност
INOCA – Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries / исхемия при необструктивна коронарна болест
LAD – Left Anterior Descending artery / лява предна десцендентна артерия
LDL – Low Density Lipoprotein / липопротеини с ниска плътност
MBG – Myocardial Blush Grade
PCI – Percutaneous Coronary Intervention
PET – Positron Emission Tomography / позитронно-емисионна томография
QoL – Quality of Life / качество на живот

SAQ – Seattle Angina Questionnaire / Сиатълски въпросник за ангина

TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction

TMPG – TIMI Myocardial Perfusion Grade

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) и в частност стабилната ангина пекторис засяга повече от 100 милиона души по света, като значителна част от пациентите, подложени на коронарна ангиография поради ангинозна симптоматика или положителен тест за исхемия, нямат обструктивна коронарна артериална болест (КАБ) (Perera et al. 2023; Vrints et al. 2024; Jansen et al. 2021). Вниманието върху тази патология традиционно се фокусира върху обструктивната коронарна болест, дефинирана като наличието на хемодинамично значими стенози, засягащи епикардните коронарни артерии. Въпреки това, голям брой пациенти с типична ангинозна симптоматика или с доказана исхемия при функционални изследвания не демонстрират значими стенози при коронарна ангиография (Perera et al. 2023; Vrints et al. 2024; Jansen et al. 2021). Тази клинична ситуация, описвана първоначално още в средата на 70-те години на XX век, поставя въпроси относно алтернативните механизми, стоящи в основата на миокардната исхемия при липса на обструктивна КАБ (Kemp et al. 1967).

Концепцията за исхемия при липса на обструктивна коронарна болест се формира постепенно след внедряването на коронарната ангиография през 60-те години на XX век. Още тогава става ясно, че при част от пациентите с клинична суспекция за ИБС не се откриват обструктивни лезии в епикардните съдове. През 1967 г. Likoff и сътр. съобщават за група от 15 жени на възраст между 30 и 53 години с гръдна болка и нормални коронарни ангиограми, но с електрокардиографски промени в покой и при натоварване (Likoff et al. 1967). През 1973 г. Kemp и сътр. публикуват първото систематизирано изследване, което дефинира този фенотип като „синдром Х“, отразявайки несигурността относно етиологията на ангинозните симптоми при тези пациенти (Kemp et al. 1967). В следващите десетилетия различни автори допринасят за разширяване на разбирането за това състояние, включително описания на нарушената вазодилататорна способност на коронарната микроваскулатура, ендотелна дисфункция, възпалителни механизми и хормонални фактори като дефицит на естроген (Rosano et al. 1995; Opherk et al. 1981; Cannon et al. 1983; Motz et al. 1991). Постепенно терминът „микроваскуларна ангина“ (МВА), предложен от Cannon и Epstein през 1988 г., измества понятието „синдром Х“, подчертавайки съдовата природа на подлежащото нарушение (Cannon and Epstein 1988). Съществен напредък в разбирането на патофизиологията на състоянието настъпва през последните две десетилетия, благодарение на развитието на инвазивните и неинвазивните методи за оценка на коронарната

микроциркулация, които позволяват по-прецизна диагностика и съответно индивидуализиран терапевтичен подход.

В опит да се въведе ясно разграничение и да се подчертае значимостта на този клиничен фенотип, през последните години се утвърдиха термините ANOCA (ангина при необструктивна коронарна болест) и INOCA (исхемия при необструктивна коронарна болест), които описват съответно симптоматични пациенти и/или пациенти с доказана исхемия при липса на обструктивни стенози >50% по епикардните артерии (Kunadian et al. 2021). Данните от мащабни регистри и проучвания, включително WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), сочат, че до 50% от пациентите, насочени за ангиографско изследване по повод ангина или позитивен стрес тест, попадат в категорията ANOCA/INOCA (Vrints et al. 2024; Pepine et al. 2010). Това състояние е особено често сред жените, където разпространението достига до 70%, в сравнение с 30–50% при мъжете (Jespersen et al. 2012).

Дълго време ангината без обструктивни лезии се е смятала за относително доброкачествено състояние. По-късни наблюдения, обаче, ясно показват, че ANOCA/INOCA се асоциира със значително влошено качество на живот, чести хоспитализации, персистиращи симптоми въпреки лечението и повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт и сърдечна смърт (Samuels et al. 2023; Camici and Crea 2007).

Патофизиологичната основа на ANOCA/INOCA включва широк спектър от нарушения в коронарната циркулация, които могат да се класифицират условно като епикардна вазомоторна дисфункция и коронарна микроваскуларна дисфункция (КМД), а в някои случаи и като тяхна комбинация (Kunadian et al. 2021). При част от пациентите се наблюдават вазоспастични феномени, докато при други водеща роля има абнормната регулация на съдовия тонус и ремоделирането на артериолите и капилярната мрежа, определящи намален коронарен резерв на кръвотока (CFR) и повишено микроваскуларно съпротивление. Допълнително, наличието на миокарден мускулен мост (myocardial bridging) може да допринася за исхемичните симптоми при част от пациентите (Pepine 2023).

Въпреки значителния напредък в разбирането на механизмите, лежащи в основата на ANOCA/INOCA, диагностиката при тези пациенти остава предизвикателство. Рутинната коронарна ангиография, използвана за изключване на обструктивна КАБ, не позволява директна оценка на състоянието на микроциркулацията поради своята ограничена разделителна способност (Thomas J Ford et al. 2018). Европейските препоръки за лечение на хроничните коронарни синдроми подчертават значението на диагностиката на микроваскуларната ангина чрез инвазивно изследване на коронарния резерв

(CFR) и индекса на микроваскуларна резистентност (IMR), при пациенти с персистиращи симптоми и ангиографски нормални коронарни артерии (Vrints et al. 2024). Въпреки препоръките, широкото приложение на тези техники остава ограничено поради относително ниската им достъпност, допълнителни рискове и процедурно време за изпълнение и необходимостта от добре обучен персонал за правилно интерпретиране на резултатите и избягване на грешки. Неинвазивни методи като Доплер ехокардиографско определяне на CFR на проксимална лява предна десцендентна артерия (LAD), магнитно-резонансна томография (CMR) и позитронно-емисионна томография (PET) също се използват за оценка на CFR, но с недостатъчна чувствителност и специфичност и са по-ниско ниво на препоръка, което ограничава тяхното клинично приложение (Escobar et al. 2024).

Ангиографските техники като TIMI frame count и myocardial blush grade (MBG) се използват за оценка на епикардния коронарен кръвоток и индиректна оценка на микроваскуларната функция. Проучванията показват тяхната потенциална полза при диагностициране на МВД, като пациентите демонстрират увеличен брой кадри по TIMI и намалени стойности на MBG (Gibson et al. 1996; Van 't Hof et al. 1998). Други флуороскопски индекси като Coronary Clearance Frame Count (CCFC) и Coronary Sinus Filling Time (CSFT) също са разглеждани като възможни инструменти за оценка на микроваскуларната функция, с различна клинична и прогностична стойност (Yildirim et al. 2018; Haridasan et al. 2013).

Важно е да се подчертае, че ANOCA не представлява „доброкачествено“ заболяване. Напротив – публикувани данни от големи проучвания, включително WISE (Pepine et al. 2010; Kunadian et al. 2021), показват повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт и сърдечна смърт, както и значимо влошено качество на живот, персистираща симптоматика и повишена честота на хоспитализации при тези пациенти (Pepine et al. 2010; Kunadian et al. 2021). Клиничната значимост на това състояние остава недооценена, а диагностичната неяснота води до емпирично или неадекватно лечение.

Множество доказателства подкрепят значението на индивидуализираната терапия, съобразена с подлежащия патофизиологичен механизъм. Проучването CorMicA (CORonary MICrovascular Angina trial) демонстрира, че инвазивното функционално профилиране и адаптирането на лечението според установения ендотип на ANOCA води до значимо подобрене на симптомите и качеството на живот в сравнение със стандартния подход, неподкрепен от функционалната диагностика (Thomas J. Ford et al. 2018). Това подчертава необходимостта от достъпни, надеждни и рутинно приложими методи за оценка на

микроциркулацията, които да подпомогнат диагностицирането и терапевтичната стратификация на пациентите с ANOCA.

Изложените по-горе проблеми, значителното количество пациенти с ангиозна симптоматика, насочени за провеждане на коронарна ангиография, при които липсва обструктивна епикардна коронарна болест, както и по-лошата прогноза на тези пациенти спрямо общата популация и липсата на надежден, лесно приложим и достъпен метод за изследване на коронарната микроциркулация са предпоставка за провеждане на научното изследване.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

ЦЕЛ

Целта на проучването е да дефинираме нов, лесно възпроизводим, максимално изчистен от външни въздействия метод за флуороскопска оценка на микроциркулацията, наречен индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) при пациенти без значима епикардна коронарна болест и да анализираме връзката му с тежестта на ангиозната симптоматика при тези болни.

ЗАДАЧИ

1. Да се стандартизира методиката за измерване на ВПКМ, включително: скорост на записа, използвано контрастно вещество, параметри на автоматичната инжекционна система (скорост и обем), както и стандартни ангиографски проекции за визуализация на коронарния синус.
2. Да се определи средната стойност на ВПКМ в изследваната кохорта.
3. Да се оцени тежестта на ангиозната симптоматика чрез използване на стандартизиран въпросник и клинична оценка от лекуващия екип.
4. Да се регистрират променливи, които могат да повлияят на стойността на ВПКМ, включително: миокардна маса, хемодинамични условия по време на изследването.
5. Индексирание на ВПКМ спрямо миокардната маса, сърдечната честота и средното артериално налягане в остиума на коронарната артерия по време на изследването.
6. Да се анализира връзката между индексираното ВПКМ и тежестта на ангиозната симптоматика, оценена чрез класа по CCS и стандартизиран въпросник за ангина.

7. Да се потърсят фактори, които биха могли да предсказват стойността на индексираният ВПКМ като класически сърдечно-съдови рискови фактори и приемана медикаментозна терапия.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Материална база за реализиране на дисертационен труд

Проучването е проведено в Клиника по инвазивна кардиология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна в периода март 2023 г. – април 2025 г., след одобрение от Комисията по етика на научните изследвания (№128/02.03.2023 г.) към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Всички включени пациенти са подписали информирано съгласие за участие.

2. Участници в проучването

Размерът на необходимата извадка е предварително изчислен с помощта на теста на Пийърсън за корелация (Pearson's r), при зададен размер на ефекта ($r = 0,3$), статистическа мощност ($power$) от 80% ($Z = 0,84$) и ниво на статистическа значимост ($\alpha = 0,05$; $Z = 1,96$). Изчисленият минимален необходим брой участници е 87. С цел компенсирание на евентуално изключване на пациенти от анализа впоследствие, поради анатомични особености на коронарните артерии или технически ограничения, в проучването са включени общо 102 пациенти. Участниците в проучването са пациенти с ангиозна симптоматика, на възраст над 18 години, насочени за провеждане на инвазивна коронарна ангиография.

Критерии за включване в проучването:

- възраст над 18 години
- пациенти с ангиозна симптоматика, насочени към клиниката планово или по спешност за провеждане на инвазивна коронарна ангиография
- подписано информирано съгласие за участие в проучването

Исключващи критерии от проучването:

- преживян миокарден инфаркт;
- предходна коронарна реваскуларизация (интервенционална или хирургична);
- стенози над 50% на която и да е от коронарните артерии;
- повишени маркери за миокардна некроза;

- хемодинамично значими клапни пороци;
- неинвазивно установено повишено налягане в белодробната артерия;
- предсърдно мъждене по време на изследването;
- хематокрит извън референтните граници (0,35–0,45);

3. Дизайн на проучването

Проучването е крос-секционно с проспективно включване на пациентите, обсервационно и едноцентрово, проведено в реални клинични условия. Данните са събирани еднократно по време на хоспитализацията, без допълнителен проследяващ период. Не е използвана контролна група. На **фигура 2** е представен дизайн на проучването.

Първоначалната оценка включваше събиране на клинични и демографски данни. Обучени медицински специалисти проведеха структурирани интервюта с участниците относно сърдечната симптоматика, като бяха регистрирани локализацията, характерът, продължителността, ирадиацията, честотата на оплакванията, както и провокиращите и облекчаващите фактори. Според клиничната оценка беше приета или отхвърлена ангинозна симптоматика и пациентите бяха класифицирани от първи до четвърти функционален клас по CCS (Canadian Cardiovascular Society). Беше използван стандартизиран въпросник за оценка на гръдната симптоматика – Seattle Angina Questionnaire (SAQ), преведен на български език, който оценява пет аспекта на функционалния статус (Spertus et al., 1995).

Събрахме информация относно сърдечно-съдови рискови фактори: възраст, индекс на телесна маса (BMI), наличие на захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия, тютюнопушене. Допълнително бяха документирани съпътстващи заболявания и извършвани предходни коронарни ангиографии в миналото.

По време на покой беше извършен пълен клиничен преглед и регистриране на електрокардиограма (ЕКГ). ЕКГ записите бяха анализирани за наличие на признаци на исхемия (инверсия на Т-вълната, патологични Q-зъбци, депресия на ST-сегмента, ляв или десен бедрен блок) и наличие на аритмия.

Анализирахме кръвни проби за нива на общ, LDL- и HDL-холестерол, серумен креатинин, пълна кръвна картина и коагулационен статус.

Трансторакална ехокардиография

При всички пациенти беше извършена трансторакална ехокардиография (ТТЕ) с цел оценка на размерите на лявата камера, миокардната маса, систолната

и диастолната функция, клапния апарат и предполагаемото налягане в белодробната артерия. Изследванията бяха проведени с помощта на Philips EPIQ CVx Premium Cardiovascular Ultrasound System (модел 2023 г.), оборудвана с X5-1c xMatrix трансдюсер. Пациентите бяха позиционирани в ляво странично положение. Образите бяха получени в стандартни срезове: парастернален срез по дългата ос (PLAX) с трансдюсера, поставен в четвъртото ляво междуребрие до стернума, парастернален срез по късата ос, апикален четирикухинен и апикален двукухинен срез. Проследяваха се ендокардните контури на лявата камера в теледиастола и телесистола на нивото на папиларните мускули или хорди в PLAX срез чрез M-mode. Измерваха се теледиастолният и телесистолният диаметър, като фракцията на изтласкване се изчисляваше по формулата на Teicholz. От апикален четирикухинен срез се проследяваха ендокардните контури на лявата камера в теледиастола и телесистола и левокамерната фракция беше изчислявана и по метода на Simpson. Миокардната маса на лявата камера беше изчислявана чрез формулата на Devereux като се използваха стойности, измерени в теледиастола (Devereux et al., 1986):

$$\text{Миокардна маса} = 0.8 \times \{1.04 \times [(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$$

Беше проведено измерване на размерите на дясната камера, аортния корен и лявото предсърдие. Клапният апарат беше оценен с помощта на стандартните ехокардиографски модалности: 2D, M-mode, Color Doppler, Pulsed Wave Doppler (PW) и Continuous Wave Doppler (CW). Всички измервания и интерпретации бяха извършени в съответствие с действащите препоръки на European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) към European Society of Cardiology (ESC).

Отчитане на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ)

След извършване на коронарография и при липса на обструктивна коронарна болест, при пациентите е измерено времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ). За провеждане на инвазивното изследване е използван апарат Siemens Axiom Artis. Използван контрастен агент – Iomeron 350 (BRACCO). Селективно впръскване на контраст в лявата коронарна артерия (LCA) чрез ангажиране на ствола на LCA. Инвазивно измерване на средното налягането от върха на катетъра във възходящата аорта и ствола на LCA. Използване на автоматизирана инжекционна система Acist CVi.

Позиция за оценка на ВПКМ – FAS CAU 15-30°. Впръскване на 6 ml контраст (volume) със скорост на инжектиране (flow) 2 ml/s, с време за достигане на тази скорост (rise time) 0,5 s, с налягане (pressure) 450 psi и при скорост на

запис 10 frames/s с диагностичен катетър Terumo Radial TIG 5F или Judkins Left 3/5F catheter.

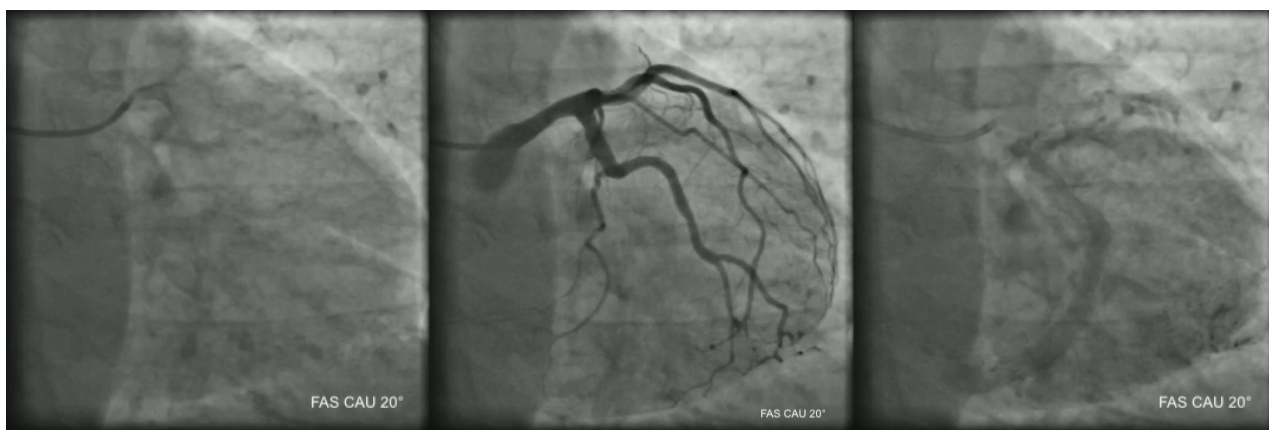
Дефиниране на ВПКМ – време в секунди, необходимо за контрастната материя да премине от върха на катетъра през епикардните артерии и микроциркулацията и да достигне коронарния синус

Начин за изчисляване на ВПКМ – изброяваме кадрите от преминаване на контраста от върха на катетъра (при предварително изпълнен с контраст катетър) до първа поява на контраст в коронарния синус.

$$\text{ВПКМ (s)} = \frac{(\text{последен кадър} - \text{първи кадър})}{\text{скорост на кадрите в секунда}}$$

Оценката на ВПКМ беше извършвана от двама независими изследователи при всеки пациент. В случаите, когато разликата между наблюдателите надвишаваше 0,2 секунди (еквивалентно на 2 кадъра при скорост на запис 10 кадъра/секунда) се извършваше повторна оценка и се определяше консенсусна стойност. Разминавания под тази граница се приемаха за пренебрежимо малки.

На фигура 1 са представени първият и последният кадър, отчитани при изследването. Получената стойност в секунди се коригира спрямо сърдечната честота, налягането в остиума на LCA и миокардната маса, като по този начин ще бъде регистрирано индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ).



Фигура 1. Първи кадър – преминаване на контраст от върха на катетъра в ствола на лявата коронарна артерия. Втори кадър – максимално контрастирана лява коронарна артерия. Последен кадър – първа визуализация на коронарния синус.

Инвазивното изследване, клиничната оценка и попълването на въпросника са проведени на фона на непрекъснат прием на амбулаторно назначената антиисхемичната терапия, при наличие на такава.

4. Крайна точка

Крайната точка е определяне на средното индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) при пациенти с нестенозираща коронарна болест в кохортата и изследване на корелацията на иВПКМ с тежестта и честотата на ангинозната симптоматика, оценена чрез функционалния клас по CCS и стандартизиран въпросник за ангина – Seattle Angina Questionnaire (SAQ); да се установят променливи, които могат да повлияят на стойността на иВПКМ, като класическите сърдечно-съдови рискови фактори и вида и броя на приеманите медикаменти.

5. Статистически методи

Статистическите анализи бяха извършени с помощта на Python, като бяха използвани следните библиотеки: Pandas за манипулация с данни, NumPy за числови операции, SciPy за статистически тестове и Matplotlib/Seaborn за визуализация на данни. Данните от ангиографиите, ехокардиографиите, въпросниците и лабораторните показатели бяха въвеждани и предварително валидирани в структурирана електронна база. Предварителният анализ на основните непрекъснати променливи включваше проверка за нормалност на разпределението чрез Shapiro–Wilk тест, както и визуална оценка чрез Q-Q графики и хистограми. Установено беше, че ВПКМ и иВПКМ имат приблизително нормално разпределение, докато всички подскали на въпросника SAQ показаха статистически значимо отклонение от нормалност. Поради това, с цел запазване на консистентност и избягване на допускания за нормалност при корелационен и сравнителен анализ, в хода на проучването бяха използвани непараметрични статистически методи. Непрекъснатите променливи са представени чрез средна стойност и стандартно отклонение или медиана и междуквартилен интервал (IQR), а категориалните – чрез абсолютен и относителен дял (%).

За оценка на връзката между иВПКМ и функционалния клас ангина по CCS, беше използван коефициент на ранговата корелация на Spearman. Анализът включи отделно корелацията на Spearman на иВПКМ с всеки от петте компонента на SAQ.

В допълнителен поданализ същите статистически тестове бяха повторени след изключване на 13 пациенти, при които ангиографски бяха установени анатомични особености на коронарната циркулация (миокардни мускулни мостове или коронарно-камерни микрофистули). Тези находки могат да бъдат потенциална причина за исхемия и ангинозна симптоматика, без да водят до промени във иВПКМ, и съответно биха могли да въведат структурно изкривяване в оценката на зависимостта между иВПКМ и симптоматиката.

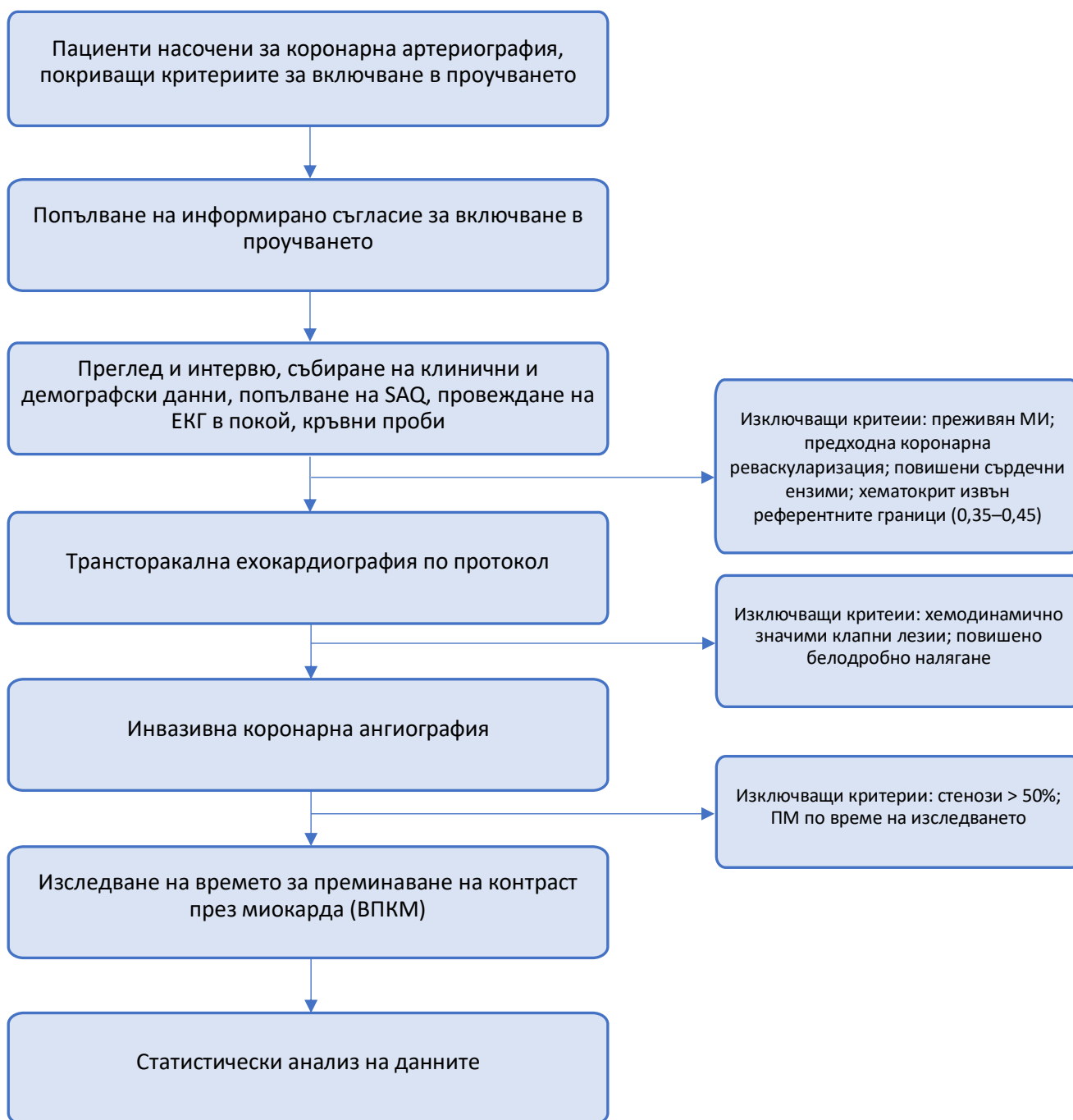
Извършен беше междугрупов сравнителен анализ, при който участниците бяха разделени в две групи според средната стойност на иВПКМ. Първата група включваше пациенти с иВПКМ под средната стойност („бърза“ група), а втората – пациенти с иВПКМ над средната стойност („бавна“ група). Целта на анализа беше да се оцени дали съществуват статистически значими разлики в тежестта на ангинозната симптоматика, измерена чрез функционален клас по CCS и резултатите от петте подскали на SAQ, между двете групи. Предвид ненормалното разпределение на резултатите от SAQ и ординалния характер на резултатите от CCS, за статистическо сравнение беше използван U-тест на Mann–Whitney. Анализът имаше за цел да тества хипотезата, че пациентите с по-продължително време за преминаване на контраст през миокарда („бавна“ група) демонстрират по-висок функционален клас по CCS и по-ниски резултати от SAQ, отразяващи по-тежка симптоматика и по-лошо качество на живот.

Проведени бяха два отделни многофакторни линейни регресионни анализа с цел идентифициране на независими предиктори за стойността на иВПКМ. В първия модел бяха включени демографски и клинични характеристики, както и структурни анатомични особености, идентифицирани по време на коронарографията. Във втория модел се проведе анализ на приеманата медикаментозна терапия, като се проследи влиянието на различни класове антиисхемични медикаменти и медикаменти за предотвратяване на сърдечно-съдови събития върху стойността на иВПКМ.

И в двата случая моделите бяха изчистени чрез стъпаловиден метод на елиминация (backward elimination), при което се премахваха променливи без статистически принос към обясняването на вариацията в зависимата променлива. Проведена беше проверка на съответствието на финалните модели с изискванията за линейност, хомоскедастичност и независимост на остатъците, както и оценка на нормалността на разпределението на остатъците чрез визуален преглед на Q-Q графика. Стойността на коефициента на детерминация (R^2) и р-стойностите на регресионните коефициенти бяха използвани за оценка на обяснителната сила и значимостта на отделните предиктори.

Предварително зададеното ниво на статистическа значимост беше $\alpha = 0,05$. За визуализация на резултатите беше използван широк набор от графични

методи. Сред тях бяха включени диаграми тип Boxplot, корелационни диаграми с наложени линии на линейна регресия, както и графично представяне на разпределения чрез Kernel Density Estimation (KDE).



Фигура 2. Дизайн на проучването

ЕКГ – електрокардиография; *SAQ* – Seattle Angina Questionnaire; *МИ* – миокарден инфаркт; *ПМ* – предсърдно мъждене

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Характеристики на пациентите

В окончателния анализ бяха включени 102 пациенти, покриващи критериите за включване. Средната възраст на кохортата беше $61,5 \pm 9,9$ години, а жените представляваха 59% от всички участници ($n = 60$). Най-често срещаните сърдечно-съдови рискови фактори в групата бяха артериална хипертония и дислипидемия, установени съответно при 94% от пациентите ($n = 96$) и за двете променливи. Следващи по честота бяха тютюнопушенето (57%) и захарният диабет тип 2 (22%). Средният индекс на телесна маса (BMI) беше $30,5 \pm 6,3$ kg/m², а изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR по формулата CKD-EPI) – $86,5 \pm 14,8$ ml/min/1,73m². Средната стойност на LDL-холестерола в изследваната група е била $2,76 \pm 1,12$ mmol/L. Почти всички пациенти (97%) са били със запазена левокамерна систолна функция, определена като фракция на изтласкване над 50%. Демографските характеристики и основните сърдечно-съдови рискови фактори на изследваната група са представени на **таблица 1**.

Таблица 1. Основни характеристики и рискови фактори на изследваната група.

Характеристика	Абсолютна стойност (n=102)	Процент (%)
Възраст	61,5 ± 9,9 години	-
BMI	30,5 ± 6,3 kg/m ²	-
eGFR (CKD-EPI)	86,5 ± 14,8 ml/min/1,73m ²	-
Женски пол	60	59
Хипертония	96	94
Захарен диабет	23	22
Дислипидемия	96	94
LDL	2,76 ± 1,12 mmol/L	-
Тютюнопушене	58	57
Запазена левокамерна систолна функция (EF > 50%)	99	97

Оценката на функционалния клас на ангинозната симптоматика по класификацията на Canadian Cardiovascular Society (CCS) показва, че повече от половината пациенти (54,4%) попадат във функционален клас II или по-висок. Най-често регистрираните стойности са CCS II (23,3%) и CCS II–III (20,4%) (**таблица 2**).

Таблица 2. Разпределение на пациентите по CCS клас.

Характеристика	Абсолютна стойност (n=102)	Процент (%)
CCS клас 0-I	10	9.7
CCS клас I	23	22.3
CCS клас I-II	13	12.6
CCS клас II	24	23.3
CCS клас II-III	21	20.4
CCS клас III	11	10.7
CCS клас IV	0	0.0

Резултатите от стандартизирания въпросник Seattle Angina Questionnaire (SAQ), преведен и адаптиран за българската популация, показват следните средни стойности по отделни подскали: за физическо ограничение – $61,85 \pm 15,08$, за стабилност на ангинозната симптоматика – $25,74 \pm 19,09$, за честота на ангинозната симптоматика – $74,11 \pm 13,96$, за удовлетворение от лечението – $85,40 \pm 12,28$, и за възприятие за болест – $34,15 \pm 19,14$. Пълните резултати от SAQ за всяка от категориите са представени на **таблица 3**. На **фигура 3** е представено плътностното разпределение на резултатите в петте подкатегории на SAQ, визуализирано чрез KDE криви. На **фигура 4** е представено разпределението на резултатите в петте категории на SAQ чрез диаграма от типа „Box plot”. С цел определяне на подходящия статистически подход при анализа на резултатите от SAQ беше проведен Shapiro–Wilk тест за нормалност. При петте подкатегории на въпросника се установиха статистически значими отклонения от нормалността (всички $p < 0,05$), с коефициенти W между 0,8173 и 0,9442 (**таблица 4**).

При 14 от пациентите е била провеждана предходна коронарни ангиографии с резултат – несигнификантна коронарна атеросклероза, като при трима от тях изследването е провеждано двукратно.

Електрокардиограмата (ЕКГ) в покой при постъпване в клиниката беше патологична при 49% от кохортата и показва сигнификантни ST депресии при 23.5%, отрицателни Т-вълни при 27.4%, а при 9.8% се наблюдаваха едновременно и двата типа промени. Ляв и десен бедрен блок бяха установени съответно при 2.9% и 5.9% от пациентите.

Миокардната маса е изчислена при всички участници чрез формулата на Devereux, като средната стойност за кохортата беше $195,75 \pm 53,84$ грама, а средната индексирана миокардна маса – $97.96 \pm 23,07$ g/m².

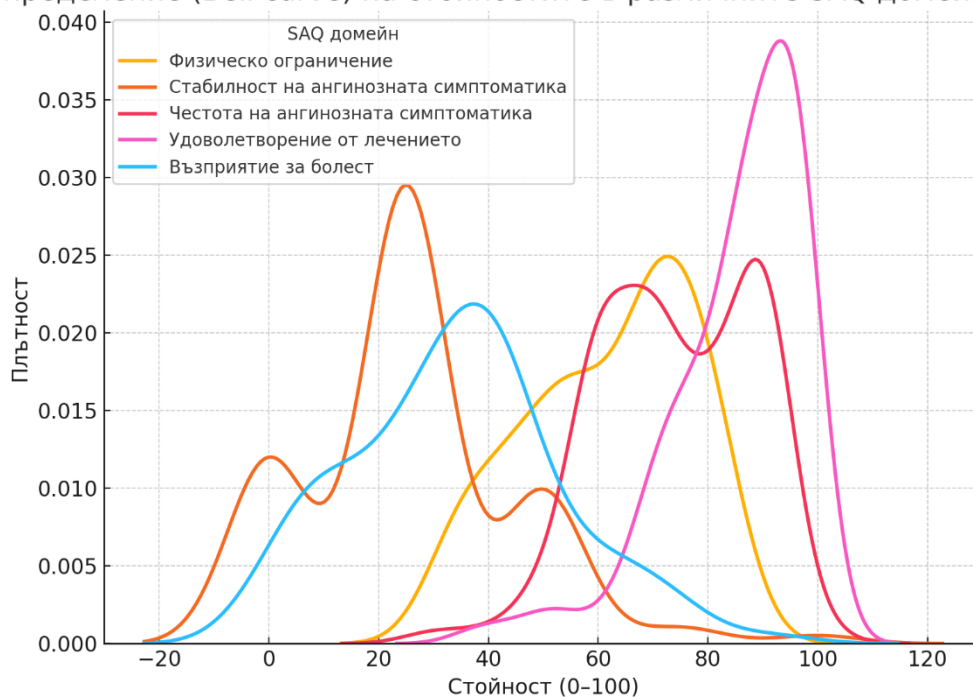
За да се изследва дали ЕКГ промените могат да се обяснят с увеличената миокардна маса, кохортата беше дихотомизирана, използвайки средната индексирана миокардна маса (98 g/m²) като гранична стойност. Анализът не

установи значима асоциация между повишената миокардна маса и наличието на патологична ЕКГ ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,866$).

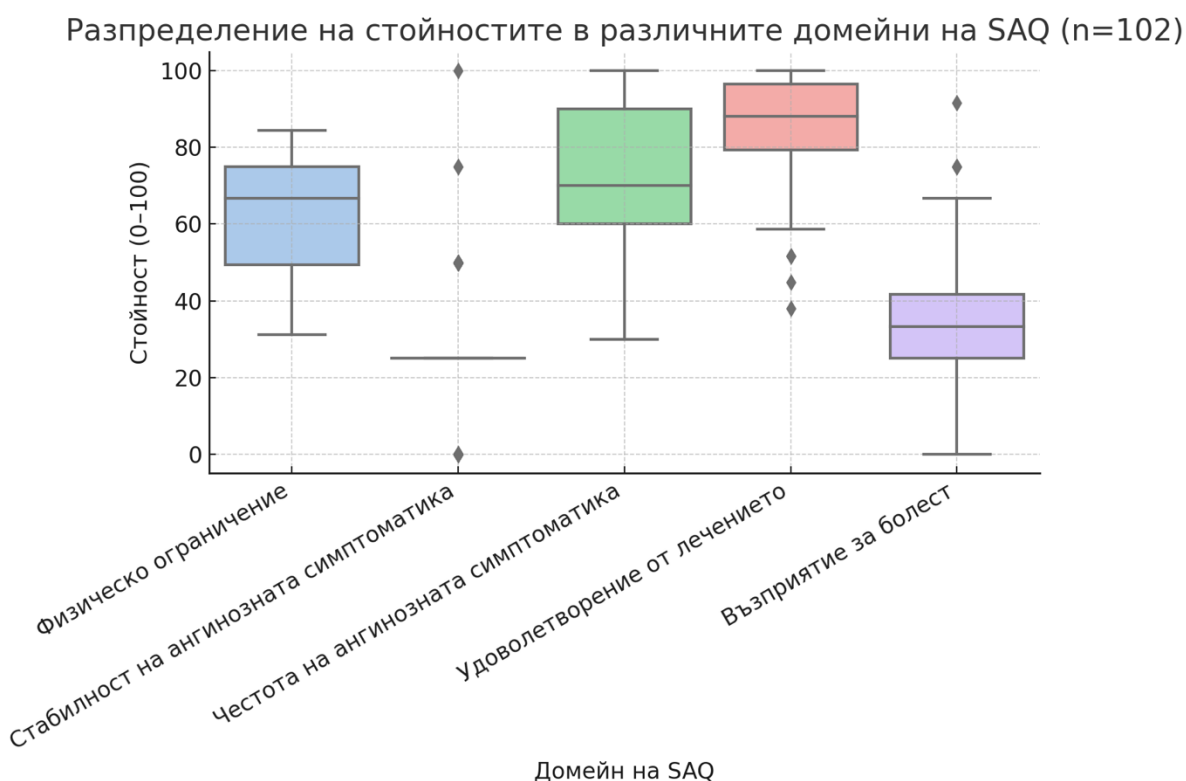
Таблица 3. Резултати от Seattle angina questionnaire (SAQ)

	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимална стойност	25-ти персентил	Медиана (50-ти персентил)	75-ти персентил	Максимална стойност
Физическо ограничение	61.85	15.08	31.11	49.44	66.67	75.0	84.44
Стабилност на ангинозната симптоматика	25.74	19.09	0.0	25.0	25.0	25.0	100.0
Честота на ангинозната симптоматика	74.11	13.96	30.0	60.0	70.0	90.0	100.0
Удоволетворение от лечението	85.4	12.28	37.93	79.31	88.1	96.55	100.0
Възприятие за болест	34.15	19.14	0.0	25.0	33.33	41.67	91.67

Разпределение (Bell curve) на стойностите в различните SAQ домейни (n=102)



Фигура 3. Плътностно разпределение (Bell curve) на резултатите в категориите на Сиатълския въпросник за ангина пекторис (SAQ). Представено е плътностното разпределение на резултатите в петте подкатегории на SAQ чрез криви от типа Kernel Density Estimation (KDE).



Фигура 4. Диаграма тип Box plot на резултатите в категориите на Сиатълския въпросник за ангина (SAQ). Представено е разпределението на резултатите в петте категории на SAQ. При „Стабилност на ангинозната симптоматика“ е видимо концентриране на пациентите около стойност 25, което води до колабиране на „кутията“ в линия.

Таблица 4. Резултати от Shapiro–Wilk тест за нормалност при петте подкатегории на Сиатълския въпросник за ангина (SAQ)

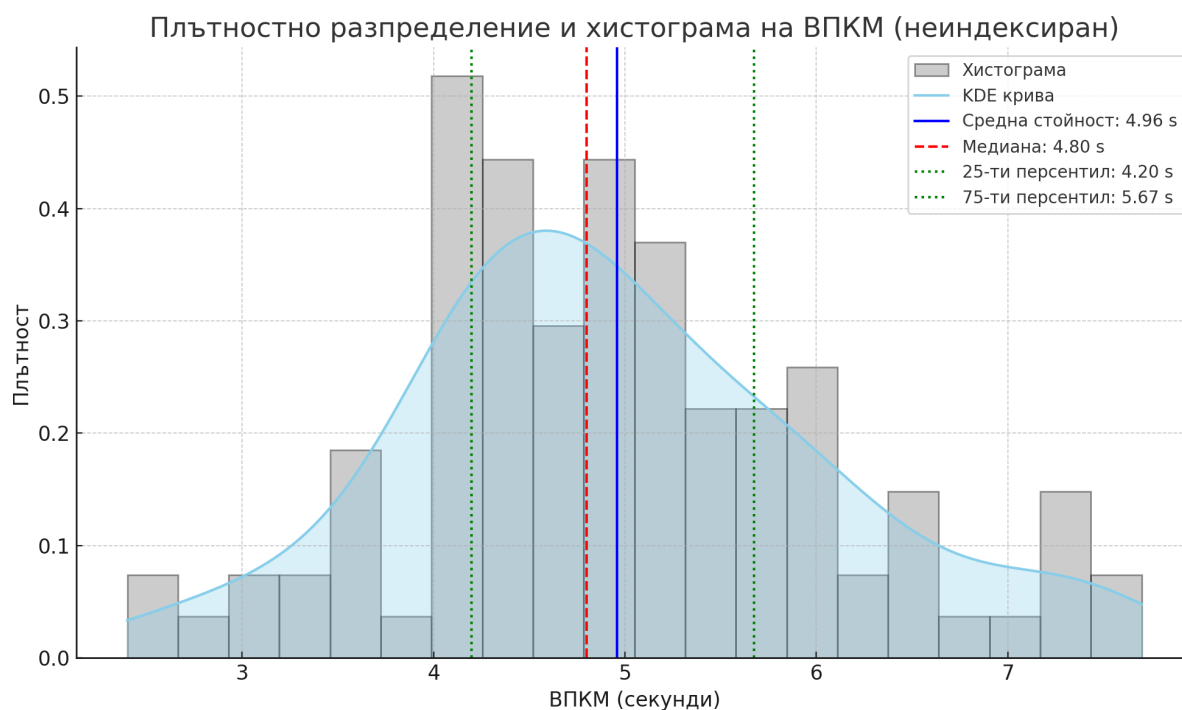
	Коефициент W (Shapiro-Wilk)	р-стойност
Стабилност на ангинозната симптоматика	0,8173	< 0.000001
Удоволетворение от лечението	0,8437	< 0.000001
Честота на ангинозната симптоматика	0,8985	< 0.000001
Физическо ограничение	0,9441	0,000296
Възприятие за болест	0,9619	0,005

2. Характеристики на изследването

Всички пациенти са били в синусов ритъм по време на провеждане на изследването, средната сърдечна честота е била 71 удара в минута, а средните стойности за перфузионното налягане (средно артериално налягане), измерено в

остиума на лявата коронарна артерия беше 98 mmHg, като се верифицира липса на спад в налягането спрямо средното аортно налягане. При всички пациенти изследването е проведено по описания протокол в раздел *материали и методи*. Средната стойност на времето за ВПКМ в изследваната популация беше 4,96 секунди, със стандартно отклонение (SD) $\pm 1,12$. Минималната регистрирана стойност беше 2,40 секунди, а максималната – 7,70 секунди. Медианата беше 4,80 секунди, с междуквартилен интервал (IQR) от 4,20 до 5,68 секунди. На **фигура 5** са представени плътностно разпределение и хистограма на ВПКМ.

При 21 от пациентите се наблюдава съдова тортуозност, при четирима – мускулен мост на лявата предна десцендентна артерия (LAD), коронарни-камерни микрофистули се визуализираха при 10 от пациентите, като при един от тях се наблюдаваха едновременно и двете аномалии (мускулен мост и микрофистули).



Фигура 5. Плътностно разпределение и хистограма на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ).

3. Индексиране на времето за преминаване на контраст през миокарда

Известно е, че миокардната маса, средното артериално налягане (САН) и сърдечната честота (СЧ) влияят върху скоростта на преминаване на контраст през коронарните артерии.

За да се отчете влиянието на тези физиологични фактори върху изследваното ВПКМ, бяха разгледани два подхода за индексиране:

3.1 Индексиране чрез относителни корелационни коефициенти

Проведе се корелационен анализ (Pearsons's r) между ВПКМ, миокардната маса, средното артериално налягане и сърдечната честота. Установена беше слаба положителна зависимост между миокардната маса и ВПКМ ($r = 0.230$; $p = 0.020$), както и слаба отрицателна зависимост между САН и ВПКМ ($r = -0.269$; $p = 0.006$). Между ВПКМ и сърдечната честота се демонстрира слаба, статистически незначима отрицателна зависимост ($r = -0.161$; $p = 0.103$). Резултатите са представени на **таблица 5**. За да избегнем влиянието на тези фактори върху изследваното ВПКМ използвахме формула за стандартизиране, където ВПКМ се умножава по САН и СЧ и се разделя на миокардната маса, като променливите са разделени на средната стойност за кохортата и са повдигнати на степен равна на относителния им корелационен коефициент с ВПКМ.

Таблица 5. Корелация между ВПКМ, миокардната маса, средното артериално налягане и сърдечната честота

	ВПКМ (r)	p-value
Миокардна маса	0,230	0,019
Средно артериално налягане	-0,269	0,006
Сърдечна честота	-0,161	0,103

r – корелационен коефициент

Използвана е следната формула:

$$иВПКМ = \frac{ВПКМ \times \left(\frac{САН}{Средно\ САН}\right)^{ОКК\ САН} \times \left(\frac{СЧ}{Средна\ СЧ}\right)^{ОКК\ СЧ}}{\left(\frac{Миокардна\ маса}{Средна\ миокардна\ маса}\right)^{ОКК\ ММ}}$$

Където:

$$ОКК\ САН - \text{относителен корелационен коефициент } САН = \frac{0.269}{0.269+0.230+0.161} = 0.407$$

$$ОКК\ СЧ - \text{относителен корелационен коефициент } СЧ = \frac{0.161}{0.269+0.230+0.161} = 0.244$$

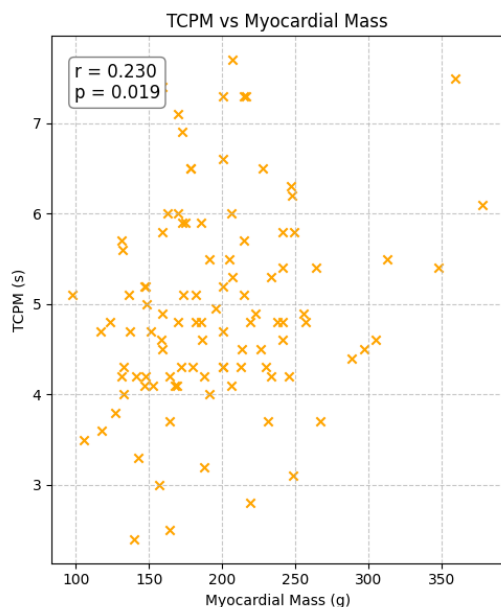
$$OKK\ MM - \text{относителен корелационен коефициент Миокардна маса} = \frac{0.230}{0.269+0.230+0.161} = 0.349$$

Относителните корелационни коефициенти са получени от относителния принос на различните променливи, според нивото им на корелация с ВПКМ.

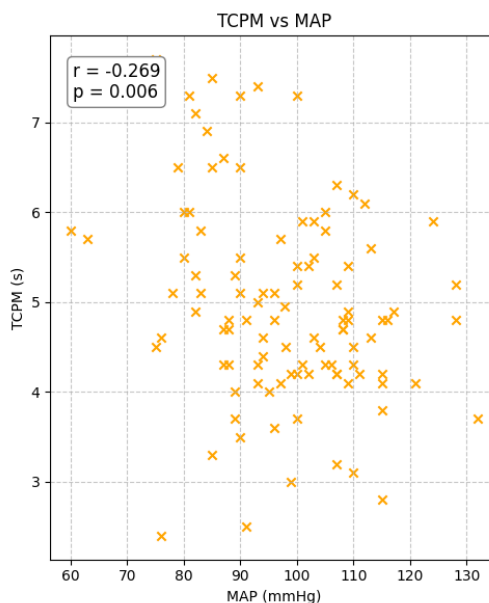
Корелационният анализ между ВПКМ и трите физиологични параметъра – миокардна маса, САН и СЧ – е визуализиран на **фигури 6-8**.

За индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), което отчита влиянието на средното артериално налягане, сърдечната честота и миокардната маса, средната стойност е 4,97 секунди при стандартно отклонение от 1,02 секунди. Минималната отчетена стойност е 2,44 секунди, а максималната достига 7,69 секунди. Междуквартилният интервал се простира от 4,38 секунди (25-ти персентил) до 5,72 секунди (75-ти персентил), като медианната стойност е 4,94 секунди (**фигура 9**).

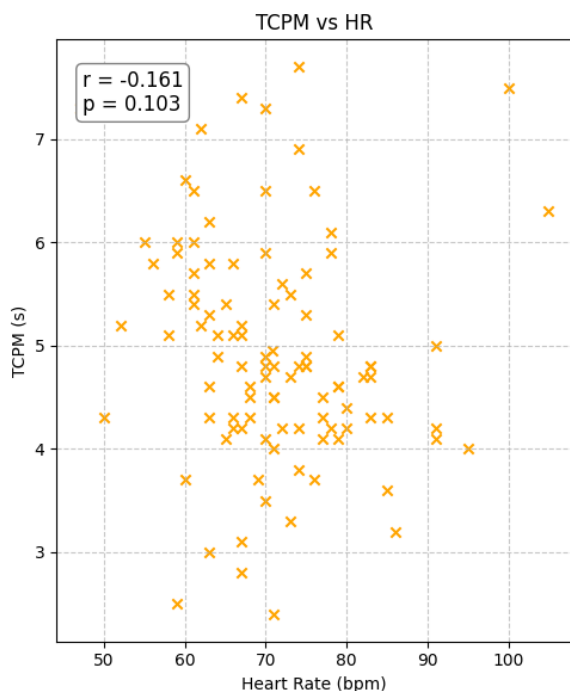
С цел определяне на подходящия статистически подход при анализа на иВПКМ се проведе Shapiro–Wilk тест за нормалност. Установи се р-стойност от 0,390, което показва липса на статистически значимо отклонение от нормално разпределение ($W = 0,9865$). На **фигура 10** е представена Q-Q графика, която показва, че емпиричните данни добре следват теоретичната нормална линия, с минимални отклонения в крайните стойности.



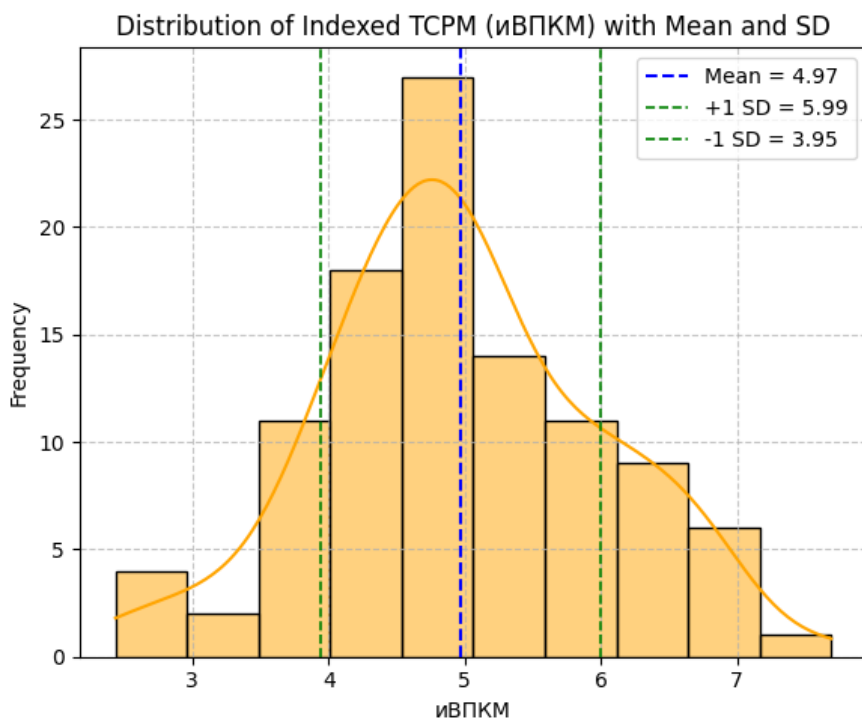
Фигура 6. Точкова диаграма, представяща връзката между ВПКМ (y) и миокардната маса (myocardial mass) (x). Наблюдава се слаба положителна корелация.



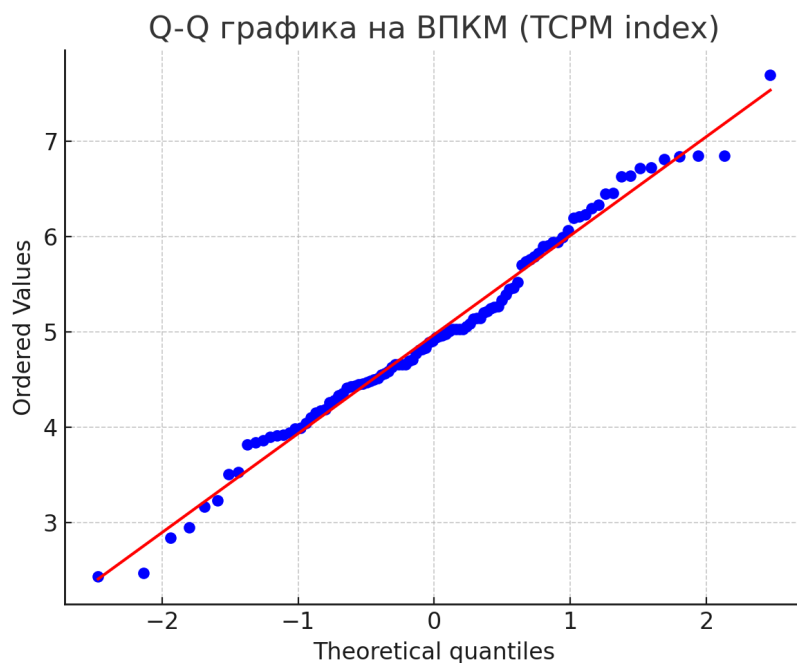
Фигура 7. Точкова диаграма, представяща връзката между ВПКМ (y) и средното артериално налягане (МАР) (x). Установена е слаба, но статистически значима отрицателна корелация.



Фигура 8. Точкова диаграма, представяща връзката между ВПКМ (y) и сърдечната честота (HR) (x). Корелацията е слаба и статистически незначима.



Фигура 9. Разпределение на индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) в изследваната кохорта. Диаграмата включва хистограма с честотата на различните стойности на иВПКМ и изгладена крива на плътност (KDE).



Фигура 10. Q-Q графика на индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ). Графиката показва емпирични данни, които добре следват теоретичната нормална линия, с минимални отклонения в крайните стойности.

3.2 Индексиране чрез регресионни коефициенти

Като алтернативен подход за индексирание на ВПКМ беше проведена линейна многофакторна регресия с включени като независими променливи средното артериално налягане (САН), сърдечната честота (СЧ) и миокардната маса (ММ). Получените коефициенти показаха, че по-високото САН е свързано със съкращаване на ВПКМ ($\beta = -0.0214$; $p = 0.006$), по-голямата миокардна маса – с удължаване на ВПКМ ($\beta = +0.00526$; $p = 0.0079$), докато сърдечната честота демонстрира тенденция към отрицателна зависимост, без да достига статистическа значимост ($\beta = -0.0132$; $p = 0.206$). Константата в уравнението е 6.959 ($p < 0.001$).

Използвана е следната формула за индексирание на ВПКМ:

$$\text{ирВПКМ} = 6,959 - 0,0214 \times \text{САН} - 0,0132 \times \text{СЧ} + 0,00526 \times \text{ММ} + \varepsilon$$

където ε е остатъкът, отразяващ частта от вариацията във ВПКМ, която не може да бъде обяснена от включените променливи.

Общата обяснителна способност на модела беше: $R^2 = 0,149$, коригирано $R^2 = 0,23$, $F(3,98) = 5,74$, $p = 0,0012$. Показателите AIC и BIC бяха съответно 302.4 и 312.9. Диагностичният анализ не установи проблеми с мултиколинеарност (VIF: САН = 1.04, СЧ = 1.03, ММ = 1.01).

На тази основа беше дефиниран индекс, базиран на рецентрираните остатъци от модела, при който за всеки пациент се изчислява разликата между наблюдаваното и предсказаното ВПКМ, след което към остатъка се прибавя средната стойност на ВПКМ за кохортата. По този начин индексираният чрез регресия ВПКМ (ирВПКМ) запазва същите единици на измерване, като същевременно отчита индивидуалната физиологична вариабилност и елиминира влиянието на САН, СЧ и ММ.

За ирВПКМ, средната стойност ебеше 4,96 секунди при стандартно отклонение от 1,03 секунди. Минималната отчетена стойност беше 2,23 секунди, а максималната – 7,44 секунди. Междуквартилният интервал се простираше от 4,34 секунди (25-ти персентил) до 5,47 секунди (75-ти персентил), като медианната стойност беше 4,81 секунди. Проведеният Shapiro–Wilk тест за нормалност показва р-стойност от 0,194 ($W = 0,982$), което показва липса на статистически значимо отклонение от нормално разпределение.

За целите на настоящото проучване беше използван първият метод на индексирание чрез относителни корелационни коефициенти.

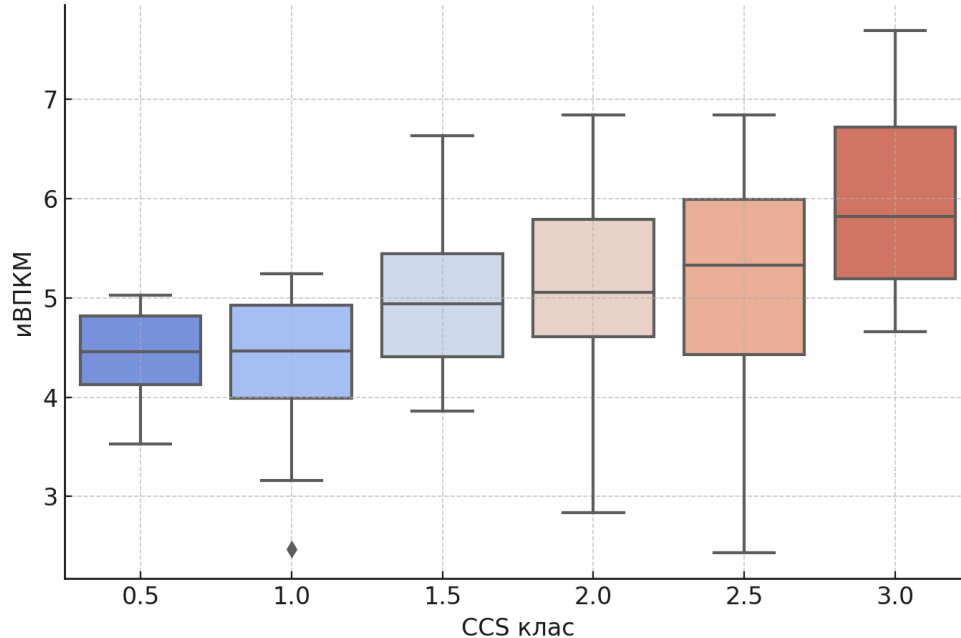
4. Корелационен анализ между индексираният времето за преминаване на контраста през миокарда (иВПКМ) и функционалния клас по CCS

С цел да бъде оценена връзката между иВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика, проведохме корелационен анализ между стойностите на иВПКМ и функционалния клас на пациентите според класификацията на CCS. Анализът обхваща всички включени в проучването пациенти ($n = 102$) и беше извършен чрез коефициент на ранговата корелация на Спирман, поради ординалния характер на променливата CCS. Получените резултати показаха умерена положителна зависимост между иВПКМ и CCS клас, с коефициент на корелация $r_s = 0,443$ и р-стойност $< 0,0001$, което демонстрира висока статистическа значимост.

С цел допълнителна прецизност на анализа, корелацията беше повторно изчислена след изключване на 13 пациенти, при които бяха установени анатомични вариации на коронарната циркулация (миокардни мускулни мостове или коронарно-камерни микрофистули), които потенциално биха могли да повлияят на симптоматиката независимо от реалното състояние на коронарната микроциркулация. След отстраняването на тези пациенти, се наблюдава по-силна корелация между иВПКМ и CCS клас – $r_s = 0,545$ при $p < 0,0001$, което свидетелства за умерена към силна положителна връзка с много висока статистическа значимост (таблицы 6 и 7).

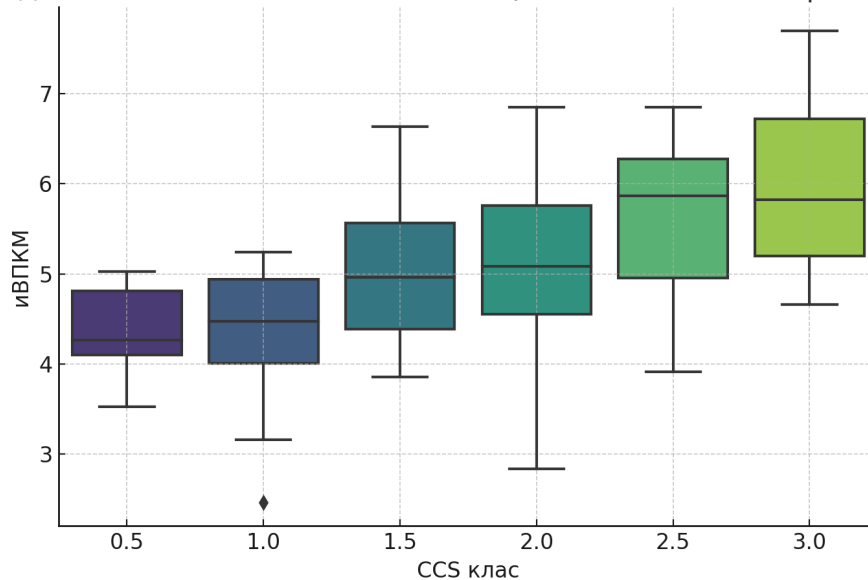
На **фигури 11 и 12** са представени диаграми от типа „boxplot”, демонстриращи връзката между иВПКМ и CCS класа, преди и след изключване на пациентите с анатомични вариации.

Разпределение на иВПКМ по CCS клас (пълна група, n=102)



Фигура 11. Боксплот диаграма на разпределението на иВПКМ по CCS клас в пълната изследвана група (n=102).

Разпределение на иВПКМ по CCS клас (без анатомични варианти, n=89)



Фигура 12. Боксплот диаграма на разпределението на иВПКМ по CCS клас след изключване на пациенти с анатомични варианти (n=89).

Таблица 6. Разпределение на иВПКМ по CCS клас в пълната изследвана група (n=102).

CCS клас	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
0.5	10.0	4.42	0.51	3.53	4.12	4.46	4.82	5.03
1.0	23.0	4.35	0.71	2.47	3.99	4.47	4.92	5.24
1.5	13.0	5.09	0.9	3.86	4.41	4.94	5.45	6.63
2.0	24.0	5.14	1.05	2.84	4.61	5.06	5.79	6.85
2.5	21.0	5.14	1.14	2.44	4.43	5.33	5.99	6.84
3.0	11.0	5.94	0.95	4.66	5.2	5.82	6.72	7.69

Таблица 7. Разпределение на иВПКМ по CCS клас след изключване на пациенти с анатомични варианти (n=89).

CCS клас	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
0.5	9.0	4.36	0.5	3.53	4.1	4.26	4.81	5.03
1.0	22.0	4.4	0.68	2.47	4.0	4.48	4.94	5.24
1.5	12.0	5.1	0.93	3.86	4.39	4.96	5.56	6.63
2.0	21.0	5.09	1.08	2.84	4.55	5.08	5.76	6.85
2.5	14.0	5.59	0.88	3.92	4.95	5.87	6.27	6.84
3.0	11.0	5.94	0.95	4.66	5.2	5.82	6.72	7.69

5. Връзка между иВПКМ и Seattle angina questionnaire (SAQ)

Беше проведен корелационен анализ с помощта на коефициента на Спирман между иВПКМ и петте подкатегории на въпросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ). Анализът беше осъществен както за пълната извадка (n = 102), така и след изключване на 13 пациенти с установени анатомични особености (мускулен мост или микрофистули).

В пълния набор от данни се установи статистически значима умерена отрицателна корелация между иВПКМ и категория „Физическо ограничение“ ($r_s = -0,317$, $p = 0,001$), както и умерена отрицателна корелация с „Честота на ангинозната симптоматика“ ($r_s = -0,460$, $p < 0,00001$). Също така, при категория „Възприятие за болест“ беше установена слаба, но статистически значима отрицателна връзка ($r_s = -0,206$, $p = 0,038$). При останалите две категории – „Стабилност на ангинозната симптоматика“ ($r_s = -0,135$, $p = 0,176$) и „Удовлетворение от лечението“ ($r_s = +0,163$, $p = 0,102$) не беше достигната статистическа значимост.

След отстраняване на 13-те пациенти с анатомични особености, силата на връзките между иВПКМ и категориите на SAQ нараства. Най-силна остава отрицателната корелация с „Честота на ангинозната симптоматика“ ($r_s = -0,533$, $p < 0,00001$), последвана от „Физическо ограничение“ ($r_s = -0,378$, $p = 0,0003$) и

„Възприятие за болест“ ($r_s = -0,289$, $p = 0,006$). Отново не се наблюдава статистически значима връзка с категориите „Стабилност на ангинозната симптоматика“ ($r_s = -0,175$, $p = 0,101$) и „Удовлетворение от лечението“ ($r_s = +0,099$, $p = 0,357$).

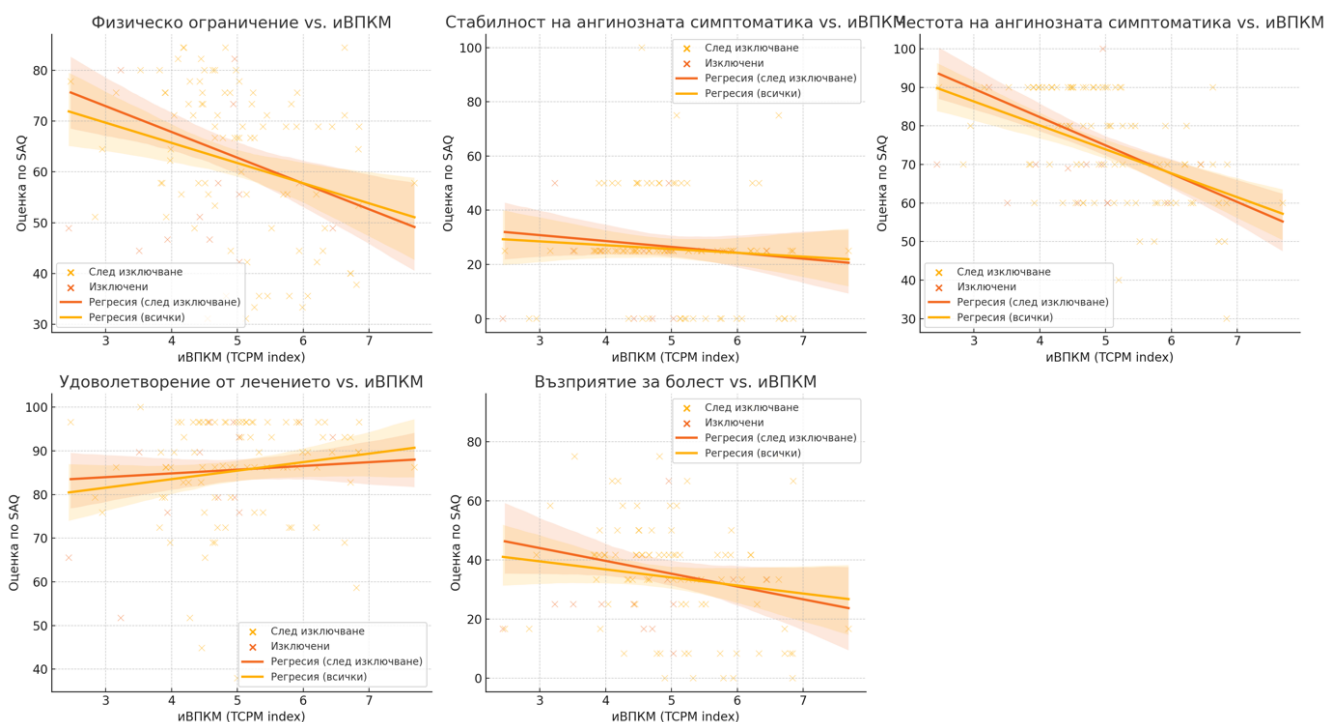
На **таблици 8 и 9** са представени стойностите на корелациите. На **фигура 13** са показани комбинирани точкови диаграми с регресионни линии, илюстриращи връзката между иВПКМ и всяка от петте подскали на SAQ.

Таблица 8. Корелационни коефициенти между индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) и подкатегиите на Seattle Angina Questionnaire (SAQ) при пълния набор от пациенти ($n=102$)

SAQ подкатегория	Коефициент на Спирман (r_s)	p-стойност
Физическо ограничение	-0.317	0.00116
Стабилност на ангинозната симптоматика	-0.135	0.17562
Честота на ангинозната симптоматика	-0.46	<0.00001
Удовлетворение от лечението	0.163	0.10181
Възприятие за болест	-0.206	0.03826

Таблица 9. Корелационни коефициенти между индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) и подкатегиите на Seattle Angina Questionnaire (SAQ) след изключване на пациентите с анатомични вариации ($n=89$)

SAQ подкатегория	Коефициент на Спирман (r_s)	p-стойност
Физическо ограничение	-0.378	0.00026
Стабилност на ангинозната симптоматика	-0.175	0.10105
Честота на ангинозната симптоматика	-0.533	<0.00001
Удовлетворение от лечението	0.099	0.35727
Възприятие за болест	-0.289	0.00605



Фигура 13. Комбинирани точкови диаграми с регресионни линии, илюстриращи връзката между иВПКМ и всяка от петте подскали на SAQ, преди и след изключване на пациенти с анатомични варианти (n=13). Жълтата линия представя регресионния модел за цялата кохорта (n=102), а оранжевата – след филтрация. Наблюдава се изразено усилване на отрицателната зависимост при подкатегории „Физическо ограничение“, „Честота на ангинозната симптоматика“ и „Възприятие за болест“, съответстващо на повишена стойност на коефициента на Спирман. При подскалите „Стабилност“ и „Удовлетворение от лечението“ регресионните линии остават почти идентични, което потвърждава липсата на статистически значима корелация.

6. Групов анализ на резултатите

Пациентите бяха категоризирани в две групи – „бърза“ и „бавна“ група според средната стойност на иВПКМ. Средната стойност на иВПКМ за цялата изследвана група беше 4,97 s.

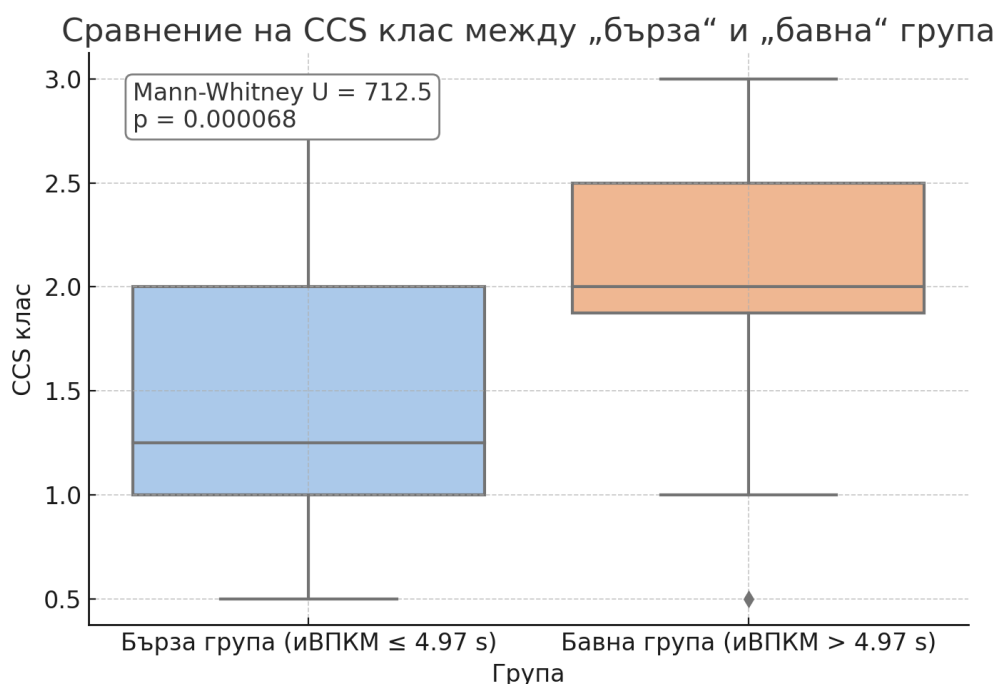
В „бързата група“ (иВПКМ $\leq 4,97$ s) попаднаха 54 пациенти. Средната стойност на иВПКМ в тази група беше 4,21 s, стандартното отклонение е 0,62 s, минималната стойност е 2,44 s, а максималната стойност – 4,96 s.

В „бавната група“ (иВПКМ $> 4,97$ s) бяха включени 48 пациенти. Средната стойност на иВПКМ в тази група е 5,82 s, стандартното отклонение – 0,67 s, минималната стойност е 4,98 s, а максималната стойност – 7,69 s.

Сравнителен анализ на CCS класа между групите

С цел оценка на връзката между иВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика беше извършен междугрупов сравнителен анализ на функционалния клас по CCS между двете групи пациенти, разделени според средната стойност на иВПКМ. Пациентите с иВПКМ $\leq 4,97$ s формираха т.нар. „бърза“ група, а тези с иВПКМ $> 4,97$ s – „бавна“ група.

Резултатите от Mann–Whitney U теста показаха наличие на статистически значима разлика в разпределението на CCS класа между двете групи ($U = 712.5$; $p < 0.0001$). Средната стойност на CCS класа в „бързата“ група беше 1,48, докато в „бавната“ група достигаше 2,10. Илюстрация на резултатите от междугруповия сравнителен анализ на CCS класа между пациентите с по-ниско и по-високо иВПКМ е представена на **фигура 14**.



Фигура 14. Диаграмата тип boxplot визуализира разпределението на CCS класа в двете групи.

Сравнителен анализ на резултатите от Seattle Angina Questionnaire (SAQ) между групите

Оценката на ангинозната симптоматика, бе извършена чрез петте подкатегории на въпросника Seattle Angina Questionnaire – физическо ограничение, стабилност и честота на ангина, удовлетворение от лечението и възприятие за болест. За всяка подкатегория бяха изчислени средна стойност и

стандартно отклонение в двете групи, както и бе извършен сравнителен анализ между двете групи чрез Mann-Whitney U тест.

Пациентите от бързата група демонстрират по-добър функционален капацитет със средна оценка за физическо ограничение 66.42 ± 13.77 , спрямо 56.71 ± 14.97 при пациентите в бавната група. Разликата между групите е статистически значима ($U = 1795.5$, $p = 0.00081$).

По отношение на стабилността на ангинозната симптоматика, средната оценка при бързата група е 28.70 ± 18.43 , а при бавната група – 22.40 ± 19.46 . Въпреки по-ниските стойности при бавната група, разликата не достига статистическа значимост ($U = 1547.0$, $p = 0.06165$), макар да се наблюдава тенденция към по-нестабилна симптоматика при пациентите с по-бавна миокардно контрастно преминаване.

Подкатегорията „честота на ангинозната симптоматика“ показва най-изразената разлика между двете групи. Средната стойност при бързата група е 79.80 ± 11.75 , докато при бавната група – 67.71 ± 13.56 . Разликата е силно статистически значима ($U = 1919.0$, $p = 0.00002$).

Пациентите в бавната група съобщават за по-високо удовлетворение от лечението (87.65 ± 11.58) в сравнение с бързата група (83.40 ± 12.64). Разликата приближава статистическа значимост ($U = 1013.5$, $p = 0.05521$).

Пациентите от бавната група демонстрират и по-ниска оценка за възприятието си за заболяването (30.73 ± 20.85), в сравнение с бързата група (37.19 ± 17.11), което предполага по-лошо субективно възприятие за здравословното състояние. Разликата е статистически значима ($U = 1587.5$, $p = 0.04826$).

Резултатите от сравнителния анализ на петте подкатегории на SAQ между „бърза“ и „бавна“ група са представени в **таблица 10** и **таблица 11**. На **фигура 15** графично са представени резултатите от SAQ въпросника при двете групи пациенти чрез диаграми тип boxplot.

Разпределение на електрокардиографските промени между групите

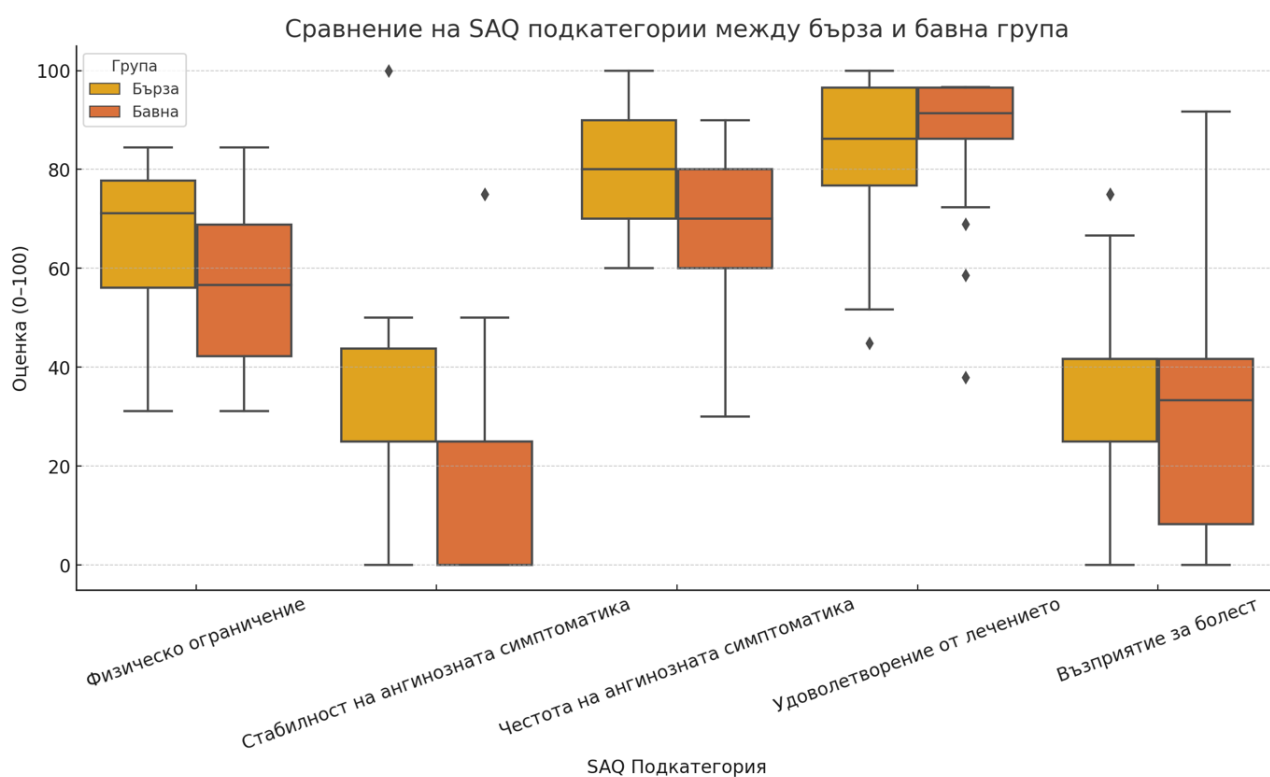
С цел да се изследва връзката между скоростта на преминаване на контраста през миокарда и електрокардиографските находки беше проведен междугрупов сравнителен анализ. Не се установи статистически значима разлика в честотата на патологичните ЕКГ промени между двете групи ($\chi^2 = 0.65$; $p = 0.421$).

Таблица 10. Средните стойности и стандартните отклонения на всяка от петте подкатегории на SAQ в двете групи на иВПКМ.

SAQ Подкатегория	Бавна група (mean $\pm$ SD)	Бърза група (mean $\pm$ SD)
Физическо ограничение	56.71 $\pm$ 14.97	66.42 $\pm$ 13.77
Стабилност на ангинозната симптоматика	22.40 $\pm$ 19.46	28.70 $\pm$ 18.43
Честота на ангинозната симптоматика	67.71 $\pm$ 13.56	79.80 $\pm$ 11.75
Удоволетворение от лечението	87.65 $\pm$ 11.58	83.40 $\pm$ 12.64
Възприятие за болест	30.73 $\pm$ 20.85	37.19 $\pm$ 17.11

Таблица 11. Резултатите от Mann–Whitney U теста, оценяващ статистическите разлики между двете групи по всяка подкатегория.

SAQ Подкатегория	U-стойност	p-стойност
Физическо ограничение	1795.5	0.00081
Стабилност на ангинозната симптоматика	1547.0	0.06165
Честота на ангинозната симптоматика	1919.0	0.00002
Удоволетворение от лечението	1013.5	0.05521
Възприятие за болест	1587.5	0.04826



Фигура 15. Диаграма тип boxplot, визуализираща всяка от петте подкатегории, сравнени между „бърза“ и „бавна“ група според стойността на иВПКМ (иВПКМ < 4.97 s и > 4.97 s).

Регресионен анализ за оценка на влиянието на рисковите фактори и анатомичните вариации върху индексираното време за преминаване на контраста през миокарда (иВПКМ)

С цел да се оцени влиянието на класически сърдечно-съдови рискови фактори и анатомични особености върху стойността на иВПКМ, беше извършен многофакторен линеен регресионен анализ. Изследваната зависима променлива бе стойността на иВПКМ в секунди. Като независими предиктори бяха включени следните фактори: възраст, женски пол, индекс на телесна маса (BMI), скорост на гломерулна филтрация по СКД-EPI (eGFR), наличие на артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, употреба на алкохол, както и три наблюдавани анатомични особености – мускулен мост на LAD, коронарни-камерни микрофистули и коронарни ектазии.

Категориалните променливи бяха кодирани като бинарни: стойност 1 при наличие на характеристиката и стойност 0 при отсъствие. Първоначално бе изграден пълен модел с всички изброени предиктори. Приложи се метод на обратна стъпкова елиминация (backward stepwise regression), при който променливите с $p > 0.05$ бяха поетапно изключвани от модела. В крайния модел остана само една променлива – наличието на коронарни-камерни микрофистули, с коефициент – 0.57 и $p = 0.0951$. Въпреки че тази променлива не достига статистическа значимост, се наблюдава тенденция към асоциация с по-ниска стойност на иВПКМ. На **таблица 12** и **таблица 13** са представени съответно резултатите от пълния многофакторен линеен регресионен анализ и финалния редуциран модел, получен след прилагане на обратна стъпкова елиминация. На **фигура 16** са визуализирани регресионните коефициенти с 95% доверителни интервали от пълния модел.

Оценката на обяснителната способност на модела чрез коефициента на детерминация показва $R^2 = 0.028$, а коригираният $R^2 = 0.018$, което означава, че едва 2.8% от вариацията на иВПКМ може да бъде обяснена чрез включените в модела променливи. Това подчертава ограничената прогностична стойност на класическите рискови фактори и анатомичните особености по отношение на миокардната контрастна динамика.

Графичната оценка на остатъците спрямо предсказаните стойности (**фигура 17**) не разкрива систематични отклонения, но потвърждава ограничената обяснителна способност на модела. Q-Q графиката на остатъците (**фигура 18**) демонстрира приблизително нормално разпределение с известно отклонение в крайните стойности (опашките). Изчислените стойности на VIF (Variance Inflation Factor) за всички независими променливи бяха под 2, което показва липса на съществена мултиколинеарност в модела (**таблица 14**).

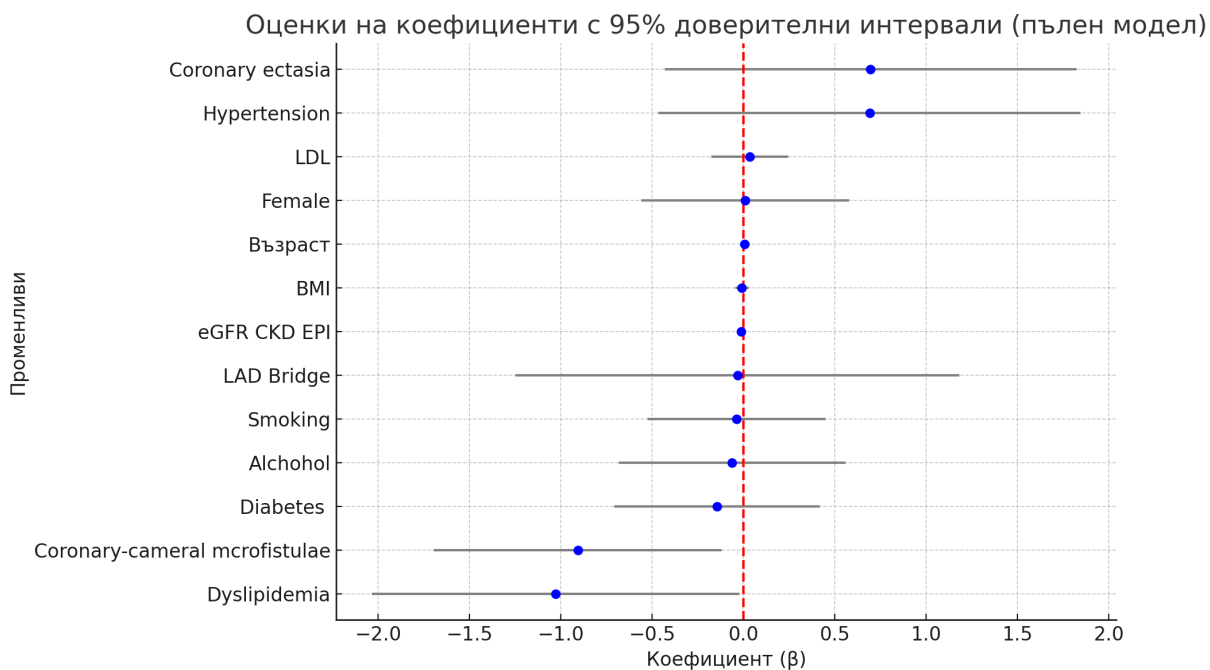
В обобщение, резултатите от линейната регресия не идентифицираха нито един статистически значим независим предиктор за стойността на иВПКМ.

Таблица 12. Резултати от многофакторен линеен регресионен анализ за идентифициране на връзката между класическите сърдечно-съдови рискови фактори и анатомичните вариации на циркулацията върху иВПКМ

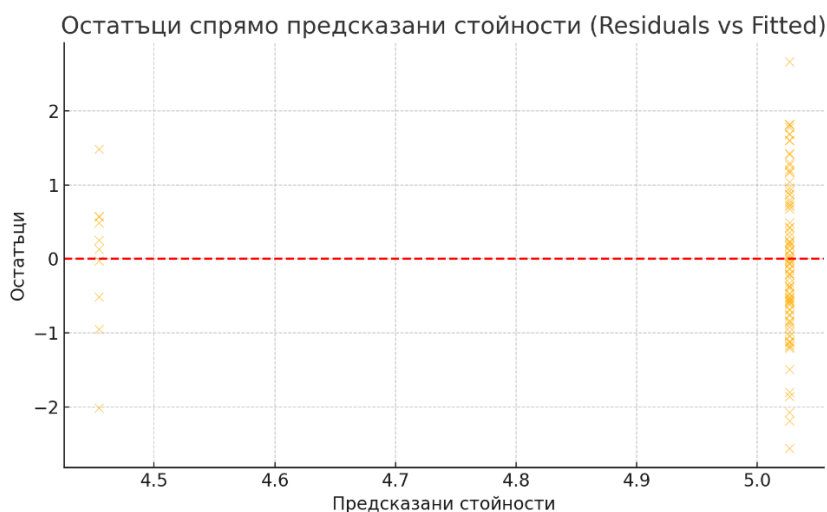
Променлива	Коефициент	Std. грешка	t-стойност	p-стойност	Долен 95%	Горен 95%
const	6.1387	1.522	4.0332	0.0001	3.114	9.1635
Age	0.0071	0.0136	0.521	0.6036	-0.0199	0.034
Female	0.0093	0.286	0.0326	0.9741	-0.5591	0.5777
BMI	-0.0087	0.0181	-0.4779	0.6339	-0.0447	0.0273
eGFR CKD EPI	-0.0113	0.0082	-1.3872	0.1689	-0.0275	0.0049
Alcohol	-0.0619	0.3122	-0.1985	0.8431	-0.6823	0.5584
Smoking	-0.0384	0.2449	-0.1568	0.8758	-0.525	0.4483
LDL	0.0341	0.1056	0.3227	0.7477	-0.1758	0.2439
Dyslipidemia	-1.0279	0.5062	-2.0306	0.0453	-2.0339	-0.0219
Hypertension	0.6902	0.5812	1.1875	0.2382	-0.4648	1.8451
Diabetes	-0.1443	0.2829	-0.5101	0.6112	-0.7066	0.4179
LAD Bridge	-0.032	0.6117	-0.0523	0.9584	-1.2475	1.1836
Coronary-cameral mcrofistulae	-0.9071	0.3971	-2.2843	0.0248	-1.6962	-0.1179
Coronary ectasia	0.6961	0.5671	1.2274	0.2229	-0.4309	1.823

Таблица 13. Финален регресионен модел след провеждане на обратна стъпкова елиминация

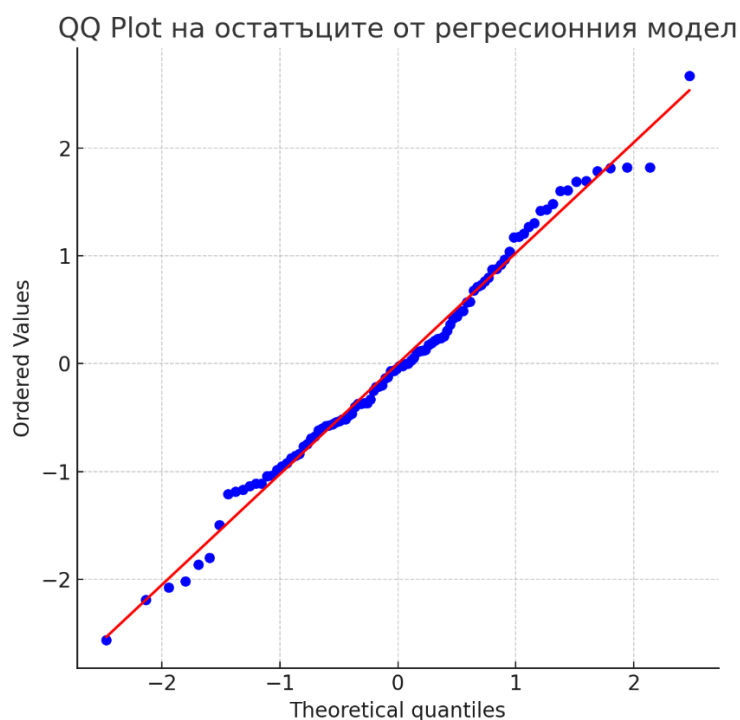
Променлива	Коефициент	Std. грешка	t-стойност	p-стойност	Долен 95%	Горен 95%
const	5.0266	0.1064	47.2418	0.0	4.8155	5.2377
Coronary-cameral mcrofistulae	-0.5725	0.3398	-1.6848	0.0951	-1.2467	0.1017



Фигура 16. Визуализация на регресионните коефициенти (β) с 95% доверителни интервали за всички включени независими променливи от пълния многофакторен модел.



Фигура 17. Диаграма на остатъците спрямо предсказаните стойности (Residuals vs Fitted) от линейния регресионен модел. Остатъците са разпределени хаотично около нулевата линия без изразен модел, но при ниска вариация на предсказаните стойности, което е в съответствие с ниската стойност на R^2 .



Фигура 18. Q-Q графика на остатъците от линейния регресионен модел. Остатъците следват добре теоретичната нормална линия в централната част, като се наблюдават умерени отклонения в крайните стойности.

Таблица 14. Стойности на VIF (Variance Inflation Factor) за независимите променливи в регресионния модел.

Променлива	VIF
const	224.23
Age	1.73
Female	1.92
BMI	1.27
eGFR CKD EPI	1.4
Alcohol	2.13
Smoking	1.42
LDL	1.35
Dyslipidemia	1.37
Hypertension	1.81
Diabetes	1.39
LAD Bridge	1.36
Coronary-cameral mcrofistulae	1.35
Coronary ectasia	1.17

8. Групов анализ на рисковите фактори и анатомичните вариации между пациентите, разпределени в бързата и бавната група и иВПКМ

Пациентите бяха категоризирани в две групи спрямо средната стойност на иВПКМ (4,97 s): „бърза група“ (иВПКМ < 4,97 s) и „бавна група“ (иВПКМ $\geq$ 4,97 s). С цел оценка на възможни различия по отношение на класическите сърдечно-съдови рискови фактори и анатомичните особености на коронарната циркулация между двете групи, беше проведен сравнителен анализ. Изследването обхваща както категориални, така и непрекъснати променливи.

Категориални променливи

Анализираните бяха следните променливи: пол (женски пол), артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, употреба на алкохол, както и наличие на анатомични варианти – мускулен мост на LAD, съдова тортуозност, коронарни-камерни микрофистули и коронарни ектазии. Бяха изчислени честоти и проценти за всяка променлива в двете групи. За оценка на статистическата значимост се използваше χ^2 тест, а при променливи с малки очаквани честоти – Fisher's exact test.

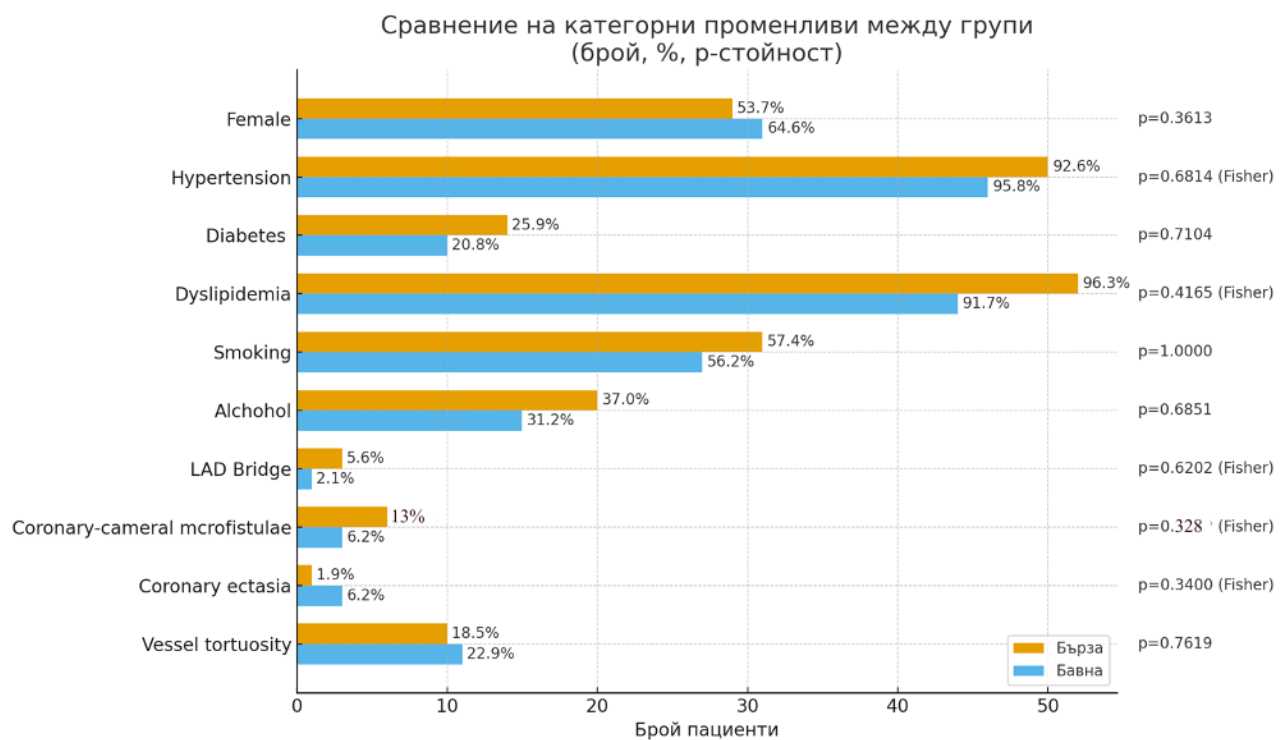
Резултатите не показаха статистически значими разлики между групите по нито една от анализираните категориални променливи (всички $p > 0,05$). Например, честотата на артериалната хипертония в „бавната“ група бе 95.8%, срещу 92.6% в „бързата“ ($p = 0.785$), тютюнопушенето се установи при 56.2% от пациентите в „бавната“ група и 57.4% в „бързата“ ($p = 1.000$), което ясно демонстрира липса на асоциация между иВПКМ и тези фактори. По отношение на пола, дялът на жените в „бавната“ група бе 64.6%, а в „бързата“ – 53.7% ($p = 0.361$), което не достига статистическа значимост. Захарен диабет се наблюдаваше при 25.9% от пациентите в „бавната“ група и 20.8% в „бързата“ ($p = 0.710$), а дислипидемия съответно при 96.3% и 91.7% ($p = 0.569$), без значими разлики. Съдова тортуозност бе установена при 14.6% от пациентите в „бавната“ група и 9.3% в „бързата“ ($p = 0.449$). На **таблица 15** са представени резултатите от сравнителния анализ на категориалните променливи, а на **фигура 19** е представено графично обобщение на същите категориални променливи.

Сравнени бяха възрастта, индексът на телесна маса (BMI), eGFR по CKD-EPI и LDL-холестеролът. Сравнението между групите беше извършено чрез Mann–Whitney U тест.

Средната възраст в „бавната“ група беше по-висока (63.3 ± 8.9 години), в сравнение с тази в „бързата“ група (59.8 ± 10.6 години), като $p = 0.0828$ – гранична стойност, без да достига статистическа значимост. По отношение на BMI, eGFR, и LDL, не се установиха съществени разлики между двете групи. У-статистиката и р-стойностите за всяка променлива са представени в допълнителна таблица и визуализирани чрез boxplot диаграми (таблица 16 и фигура 20).

Таблица 15. Резултати от сравнителния анализ на категориалните променливи между „бърза“ и „бавна“ група пациенти, дефинирани спрямо средната стойност на иВПКМ (4.97 s). Посочени са абсолютни стойности, относителни дялове (%), резултатите от χ^2 теста за независимост (липса на резултат = използван Fisher’s exact test), и р-стойност.

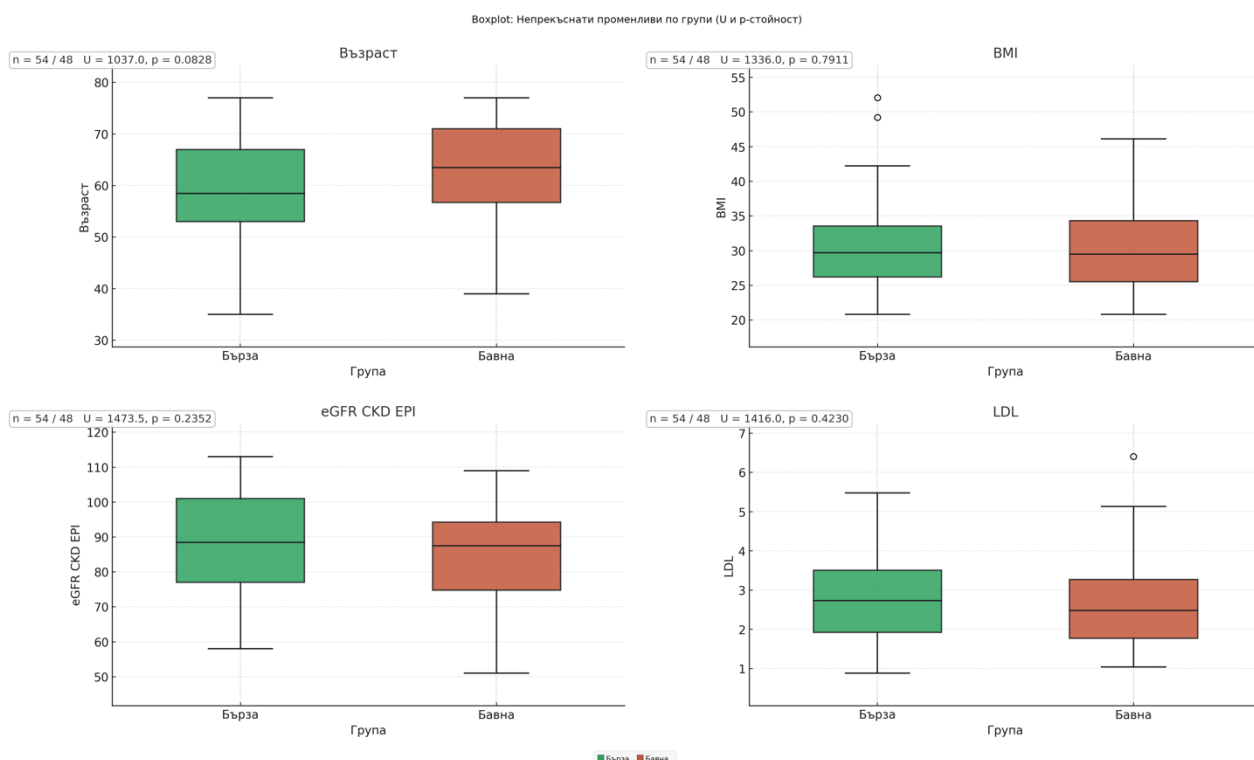
Променлива	Брой (Бавна)	Брой (Бърза)	Процент (Бавна)	Процент (Бърза)	χ^2 стойност	р-стойност
Female	31	29	64.6	53.7	0.8333	0.3613
Hypertension	46	50	95.8	92.6		0.6814
Diabetes	10	14	20.8	25.9	0.1379	0.7104
Dyslipidemia	44	52	91.7	96.3		0.4165
Smoking	27	31	56.2	57.4	0.0	1.0
Alcohol	15	20	31.2	37.0	0.1645	0.6851
LAD Bridge	1	3	2.1	5.6		0.6202
Coronary-cameral mcrofistulae	3	7	6.2	13		0.328
Coronary ectasia	3	1	6.2	1.9		0.34
Vessel tortuosity	11	10	22.9	18.5	0.0918	0.7619



Фигура 19. Графично сравнение на честотата на категориалните променливи между „бърза“ и „бавна“ група. Представени са брой и процент пациенти за всяка група, както и р-стойности от χ^2 теста или Fisher's exact test.

Таблица 16. Резултати от сравнителния анализ на непрекъснатите променливи между „бърза“ и „бавна“ група пациенти, дефинирани спрямо средната стойност на иВПКМ (4.97 s). Посочени са абсолютни стойности, стандартни отклонения и резултатите от U-статистиката.

Променлив а	Средна стойнос т (Бърза)	Средна стойнос т (Бавна)	Ст. откл. (Бърза)	Ст. откл. (Бавна)	U- статистик а	р- стойнос т (Mann- Whitney)
Age	59.81	63.33	10.57	8.89	1037	0.0828
BMI	30.80	30.23	6.76	5.91	1336	0.7911
eGFR CKD EPI	88.35	84.46	14.66	14.84	1473	0.2352
LDL	2.83	2.68	1.10	1.16	1416	0.4230



Фигура 20. Диаграма тип boxplot, сравняваща разпределението на непрекъснатите променливи между двете групи. Визуално се вижда тенденция към по-висока възраст в бавната група, без съществена разлика в другите показатели.

9. Анализ на прилаганата медикаментозна терапия

В изследваната популация най-често приеманите медикаменти с антиангинозен ефект са били β -блокери (59.8%), следвани от блокери на калциевите канали (44.1%). По отношение на съпътстващата сърдечно-съдова терапия, най-висока честота се отчита при ACE инхибитори/ARB, прилагани при 70.6% от пациентите, както и при статини – 58.8%. Ацетилсалицилова киселина (ASA) е приемана от 22.5%, а триметазидин – от 20.6% от участниците. Прием на нитрати е документиран при 16.7%, а на клопидогрел – при 7.8%. Нито един от пациентите не е приемал ранолазин към момента на включване в проучването.

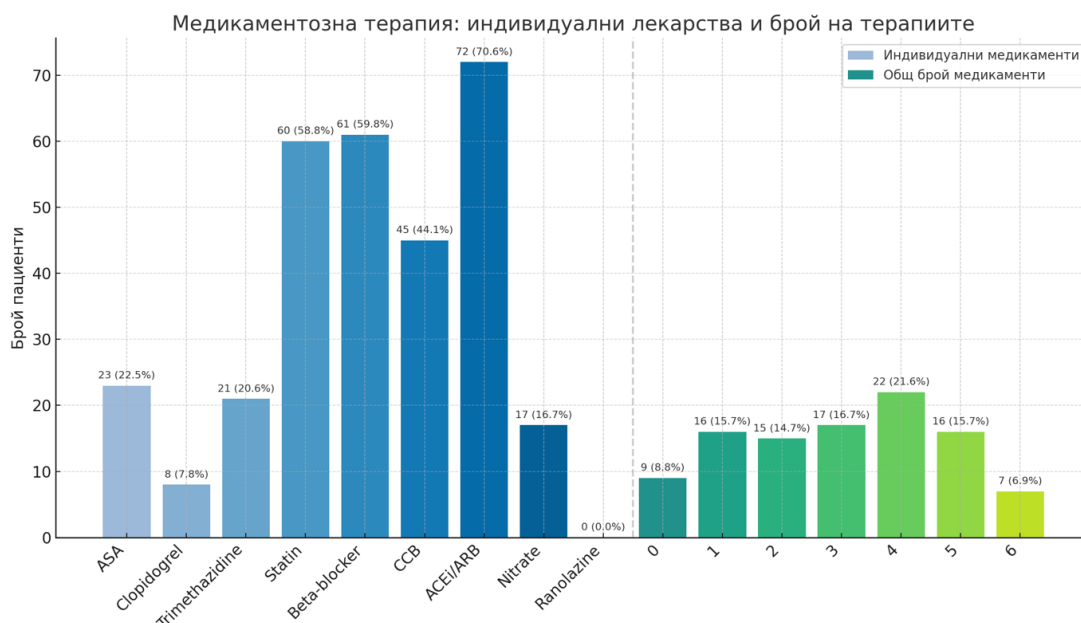
По отношение на броя на едновременно приеманите медикаменти, 8.8% от участниците не са приемали никаква медикаментозна терапия, докато 15.7% са били на монотерапия. Двойна и тройна терапия са регистрирани съответно при 14.7% и 16.7% от пациентите, а четворна – при 21.6%. Общият брой на участниците, приемащи пет или повече медикамента, е 22.6%, което отразява значителна терапевтична натовареност при част от кохортата. Подробна информация за честотата на приеманите медикаменти и комбинираните режими е представена в **таблици 17 и 18** и на **фигура 21**.

Таблица 17. Разпределение на пациентите според вида на приеманите медикаменти.

Медикаменти	Брой пациенти	Процент (%)
ASA	23	22.5
Clopidogrel	8	7.8
Trimetazidine	21	20.6
Statin	60	58.8
Beta-blocker	61	59.8
CCB	45	44.1
ACEi/ARB	72	70.6
Nitrate	17	16.7
Ranolazine	0	0.0

Таблица 18. Разпределение на пациентите според броя на приеманите медикаменти

Категория	Брой пациенти	Процент (%)
0 медикаменти	9	8.8
Монотерапия	16	15.7
Двойна терапия	15	14.7
Тройна терапия	17	16.7
Четворна терапия	22	21.6
5 медикамента	16	15.7
6 медикамента	7	6.9



Фигура 21. Честота на приеманите медикаменти и разпределение на пациентите според броя на предписаните терапии. Диаграмата илюстрира както броя пациенти, приемащи всеки отделен медикамент (в светлосиньо), така и разпределението по брой използвани медикаменти (в зелено).

10. Връзка между приеманите медикаменти и функционалния клас по CCS

С цел да се оцени дали тежестта на ангинозната симптоматика, измерена чрез CCS класификацията, е свързана с по-агресивна медикаментозна терапия, бе извършен анализ на броя приети медикаменти във всяка подгрупа по CCS клас. Средният брой медикаменти варираше от 2.20 при пациенти с CCS 0-I до 3.43 при пациенти с CCS II-III, като се наблюдаваше лека тенденция за нарастване на броя медикаменти при по-висок CCS клас (**таблица 19**).

С цел да се оцени статистическата значимост на тази зависимост бе използван Kruskal–Wallis H тест. Резултатът от анализа не показва статистически значима разлика: $H = 5.786$, $p = 0.3276$.

Това предполага, че в настоящата извадка не се установява силна връзка между степента на ангиозна симптоматика и броя предписани медикаменти.

Таблица 19. Разпределение на броя приемани медикаменти според функционалния клас по CCS.

CCS клас	Брой пациенти	Среден брой медикаменти	Стандартно отклонение
0-I	10	2.2	1.87
I	23	2.78	1.98
I-II	13	3.08	1.5
II	24	3.42	1.53
II-III	21	3.43	1.69
III	11	2.45	1.86

11. Многофакторен линеен регресионен анализ на ефекта на медикаментозната терапия и броя приемани медикаменти върху иВПКМ

С цел да се изследва дали видът или броят на приетите медикаменти оказват влияние върху иВПКМ бе извършен многофакторен линеен регресионен анализ. Зависимата променлива беше иВПКМ, а независимите променливи включваха всички основни класове медикаменти, използвани в лечението на пациентите (ацетилсалицилова киселина – ASA, клопидогрел, триметазидин, статин, бета-блокатор, калциев антагонист, ACE инхибитор/ARB), както и общият брой на приетите медикаменти.

Медикаментите бяха въведени в модела като бинарни променливи (1 = приема, 0 = не приема), а „брой медикаменти“ беше включен като непрекъсната количествена променлива. Пациентите, приемащи ранолазин, бяха изключени от анализа поради липса на вариация (0 приемащи).

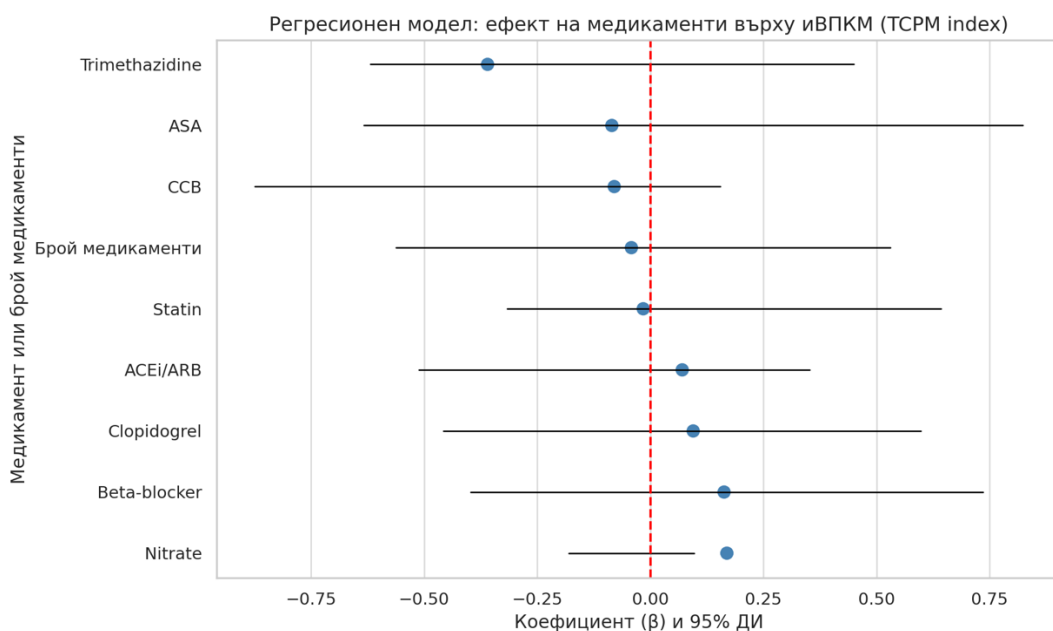
Резултатите показаха, че нито един от включените медикаменти, нито общият брой медикаменти, не демонстрират статистически значима връзка с иВПКМ, като всички р-стойности надвишаваха 0.05 (**таблица 20**).

Общата обяснителна способност на модела бе ниска: $R^2 = 0.034$, коригиран $R^2 = -0.049$, което потвърждава, че моделът не подобрява предсказуемостта спрямо базов модел без предиктори.

Визуалното представяне на модела чрез графика на регресионните коефициенти с 95% доверителни интервали също демонстрира липса на ефект (**фигура 22**).

Таблица 20. Резултати от многофакторен линеен регресионен анализ на ефекта на медикаментозната терапия и броя приемани медикаменти върху иВПКМ.

	Coef.	Std.Err.	t	P> t	[0.025	0.975]
const	5.0506	0.2224	22.7118	0.0	4.609	5.4922
ASA	-0.0849	0.2691	-0.3157	0.753	-0.6193	0.4494
Clopidogrel	0.0949	0.3666	0.2589	0.7963	-0.6332	0.823
Trimetazidine	-0.3597	0.2592	-1.3878	0.1685	-0.8743	0.155
Statin	-0.0156	0.2754	-0.0566	0.955	-0.5624	0.5313
Beta-blocker	0.1632	0.2415	0.6757	0.5009	-0.3164	0.6428
CCB	-0.0796	0.2177	-0.3658	0.7154	-0.5119	0.3526
ACEi/ARB	0.0706	0.2656	0.266	0.7908	-0.4568	0.598
Nitrate	0.1694	0.2853	0.5935	0.5543	-0.3973	0.736
Брой медикаменти	-0.0417	0.0695	-0.5996	0.5502	-0.1798	0.0964



Фигура 22. Визуализация на регресионните коефициенти (β) с 95% доверителни интервали за всеки медикамент и броя медикаменти.

V. ДИСКУСИЯ

Настоящото проучване предоставя нова потенциална възможност за оценка на коронарната микроциркулация при пациенти с ангина без значима епикардна коронарна болест чрез използване на индексираното време за преминаване на контраст през миокардна (иВПКМ). Методът е бърз и технически лесен за изпълнение по време на конвенционална коронарна ангиография, не е свързан с допълнителни рискове за пациента и допълнителни разходи. Основните резултати подчертават връзката между удълженото време за преминаване на контраст през миокарда и тежестта на ангинозната симптоматика, оценена чрез функционалния клас по CCS и Сиатълския въпросник за ангина.

1. Технически аспекти и методи за индексиране

В настоящото проучване приложихме иновативен и стандартизиран ангиографски подход за оценка на миокардната контрастна динамика, чрез измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ), последвано от индексиране (иВПКМ), отчитащо трите основни физиологични променливи, които влияят на перфузията – средното артериално налягане (САН), сърдечната честота (СЧ) и миокардната маса.

За индексирането бяха разгледани два основни подхода:

Индексиране чрез относителни корелационни тежести

При индексиране на ВПКМ взехме предвид, че се очаква по-голямата миокардна маса доведе до по-дълго време за преминаване на контраста през миокарда. По-високите средно артериално налягане (САН) и сърдечна честота (СЧ) се очаква да водят до по-бързо преминаване на контрастната материя през микроциркулацията. Поради тази причина нормализираме времето като разделяме на миокардна маса и умножаваме по САН и СЧ. За да изолираме влиянието на отделните параметри извършихме корелационен анализ за всеки един от параметрите с ВПКМ. Отчете се слаба положителна зависимост между миокардната маса и ВПКМ, слаба отрицателна зависимост между средното артериално налягане и ВПКМ, демонстрира се слаба и статистически незначима зависимост между сърдечната честота и ВПКМ. Въпреки че не се демонстрира статистически значима връзка между СЧ и времето за преминаване на контраст, включихме честотата в уравнението за индексиране от физиологична гледна точка. За да изолираме влиянието на всяка една от трите променливи върху изследваното ВПКМ сме предприели следните стъпки. От една страна отчитаме

до колко параметърът се различава от средната стойност като вземем стойността му за всеки отделен пациент и я разделим на средната за кохортата и коригираме времето спрямо полученото отношение. От друга страна всеки един от параметрите влияе върху ВПКМ в различна степен. Като повдигнем на степен равна на относителния му корелационен коефициент отчитаме силата на влиянието на параметъра върху ВПКМ.

Индексиране чрез линейна многофакторна регресия

Алтернативно беше изграден регресионен модел с ВПКМ като зависима променлива и САН, СЧ и ММ като независими. Полученото уравнение позволява изчисляване на предсказаното ВПКМ и извеждане на индексирана стойност чрез остатъците (рецентриране спрямо средната стойност за кохортата).

Въпреки че регресионният модел е статистически по-строг, той е силно модел-зависим и изисква нов статистически анализ при различни кохорти. Данните от регресията са по-нестабилни в малка извадка и по-трудно се прилагат в друга. Обратно, методът с относителни корелационни тежести е концептуално по-прост, лесно възпроизводим и по-приложим извън дадената кохорта, което го прави по-подходящ за клинична употреба и за сравнение между различни популации. Предвид еднаквите посоки на зависимост и много близкото разпределение (средни – 4.97 срещу 4.96 s) и нормалност на двата метода, регресионния анализ по-скоро валидира използването на първата формула.

Поради тези причини за целите на настоящото изследване избрахме именно индексирането чрез относителните корелационни коефициенти като основен подход.

2. Сравнение с описаните до момента флуороскопски индекси

За разлика от публикуваните до момента проучвания, използващи различни флуороскопски методи за оценяване на микроциркулацията с ръчно инжектира на контраста чрез спринцовка – подход, свързан със значителна вариабилност по отношение на приложената сила, обем и скорост на инжектиране – ние използвахме автоматизирана инжекционна система (Acist CVi) с прецизно зададени обем (6 ml), скорост (2 ml/s) и време за достигане на пиковата скорост – rise time (0,5 s). Това елиминира хетерогенността, произтичаща от индивидуалните особености на ръчното инжектиране и свързаните с него вариации в изследвания показател, като по този начин осигурява по-висока степен на стандартизация и възпроизводимост спрямо по-ранните методики.

TIMI flow grade и corrected TIMI frame count са добре проучени флуороскопски методики за оценка на епикардния кръвоток след реперфузия при пациенти с миокарден инфаркт и са свързани с прогнозата на пациентите, но те зависят от състоянието на микроваскуларното русло и могат да служат за индиректна оценка на микроциркулацията (Cannon et al. 1998; Chesebro et al. 1987). Myocardial Blush Grade (MBG) и TIMI Myocardial Perfusion Grade (TMPG) се използват за визуална оценка на изпълването с контраст на микроциркулаторното русло при пациенти с остър коронарен синдром след реперфузия и следователно по тях се съди за наличие на микроваскуларна дисфункция и „no-reflow“, като те са свързани с размера на миокардния инфаркт, ензимния излив и преживяемостта (Van ‘T Hof et al. 1998; Gibson et al. 2000). Coronary Clearance Frame Count (CCFC) е предложен като метод за оценка на микроваскуларната функция след реперфузия в условия на остър коронарен синдром и при пациенти със „Синдром X“. Авторите докладват, че средните стойности на индекса са били значително по-високи при пациенти с несигнификантна епикардна болест и доказана миокардна исхемия в сравнение с контролната група (Yildirim et al. 2018; De Prado et al. 2005). CSFT представлява разликата между броя на кадрите от максималното контрастиране на LAD до началното контрастиране на коронарния синус. Авторите съобщават, че времето за преминаване на контраст в коронарния синус е значително удължено при пациентите с ангина без обструктивна коронарна болест, също така при тези пациенти се наблюдават по-чести хоспитализации по повод на гръдна болка (Haridasan et al. 2013; Kadermuneer et al. 2015; Shakerian and Panahifar 2019; Ibrahim et al. 2021; Ramakrishnudu and Rao 2019).

TIMI Frame Count (TFC) и неговата коригирана версия (сTFC) представляват количествени показатели за скоростта на кръвотока в епикардните артерии, по които може да се съди индиректно за състоянието на микроциркулацията. Въпреки тяхната простота и възпроизводимост, тези методи не предоставят директна информация за микроциркулацията и са ограничени до артериалната фаза на контрастното преминаване. Те не отчитат влиянието на хемодинамични фактори като перфузионно налягане и сърдечна честота върху скоростта на контрастно преминване. Също така не вземат предвид скоростта на инжектиране между различните оператори (Gibson et al. 1996).

MBG и TMPG са скали за директна визуална оценка на микроциркулацията. Те не са разработени за оценка на микроциркулацията при пациенти с ANOCA и не са валидирани в тези условия. Те страдат от по-висока субективност при определяне на степените и отново не се отчитат

хемодинамичните фактори и скоростта на инжектиране (Van 'T Hof et al. 1998; Gibson et al. 2000).

ССFC е дедикан метод за оценка на микроциркулацията както при пациенти с остър коронарен синдром така и при пациенти със Синдром Х. Този метод е ограничен до артериалната фаза, страда от слаба физиологична корекция, не отчита пациент-специфични параметри като миокардна маса и не използва стандартизация при инжектиране (Yildirim et al. 2018; De Prado et al. 2005).

Методът Coronary Sinus Filling Time (CSFT) концептуално наподобява предложената от нас методика и също е използван за оценка на микроциркулацията при пациенти с микроваскуларна ангина. При CSFT се измерва разликата в броя на кадрите от момента на максимално контрастиране на LAD до първата поява на контраст в коронарния синус. За разлика от това, в настоящото проучване определяме иВПКМ като времето от първата поява на контраст от върха на катетъра – при предварително изпълнен с контраст катетър – до достигане на контраста до коронарния синус. Смятаме, че този подход предлага няколко предимства. Първо, началната точка на измерване (появата на контраст от върха на катетъра) е обективно разпознаваема и по-лесна за стандартно отчитане, което ограничава субективизма и вероятността за междубнаблюдателни разминавания, в сравнение с по-трудното за дефиниране максимално контрастиране на LAD. Второ, времето за преминаване на контраста през епикардните съдове до достигането на LAD е само по себе си зависимо от състоянието на микроциркулацията, както е добре установено при феномена на „no-reflow“, и следователно включването на тази част от преминаването в измерването може да отразява по-точно глобалния микроваскуларен поток. Трето, в наличните проучвания, прилагащи CSFT, не се използва автоматизирана система за инжектиране на контраст, което предполага наличието на вариабилност, свързана с различия в техниката на ръчното инжектиране (обем, скорост, налягане). Освен това, липсва информация за корекция на резултатите спрямо хемодинамичните параметри по време на изследването или индивидуалната миокардна маса – променливи, които оказват съществено влияние върху транзитното време на контраста. В този контекст, предложената от нас методология, базирана на строго стандартизиран инжекционен протокол и индексирание спрямо физиологични параметри, осигурява по-висока степен на възпроизводимост, прецизност и физиологична интерпретируемост на резултатите (Haridasan et al. 2013; Kadermuneer et al. 2015; Shakerian and Panahifar 2019; Ibrahim et al. 2021; Ramakrishnudu and Rao 2019).

В обобщение нашето проучване предлага методологично решение на тези недостатъци на предходните проучвания чрез стандартизиране както на контрастното приложение, така и на интерпретацията, като времето на

преминаване се индексира спрямо САН, СЧ и миокардната маса. Индексирането ограничава влиянието на индивидуалните вариации, свързани с хипо- или хипердинамична циркулация и анатомични различия, и осигурява по-обективна основа за сравнение между отделни пациенти. Индексираното ВПКМ цели да изключи максимално индивидуалната вариабилност и да отразява реалната ефективност на микроциркулацията. В този контекст, предложената методика надгражда над установените подходи, като съчетава техническа достъпност, стандартизирано инжектиране на контраст и физиологично обоснована корекция – едновременно клинично приложима и научно валидна.

3. Демографски характеристики, рисков профил и тежест на ангинозната симптоматика в популацията

Изследваната кохорта включваше 102 пациенти с клинична картина на стабилна или нестабилна ангина и ангиографски изключена обструктивна коронарна болест, отговарящи на съвременната дефиниция за ANOCA.

При сравнение на базисните характеристики на включената в нашето проучване популация с публикувани кохорти от клинични проучвания при пациенти с обструктивна (ISCHEMIA и ORBITA) и необструктивна коронарна болест (CorMicA и iPOWER) се наблюдава интересен интермедиерен профил. Средната възраст на нашата популация (61 години) съвпада с тази в CorMicA и iPOWER (61–62 години) и е малко по-ниска в сравнение с пациентите в ISCHEMIA и ORBITA (64–66 години). Средният индекс на телесна маса (BMI 30.5 kg/m²) е леко повишен спрямо всички референтни групи, което подчертава високата честота на наднормено тегло и затлъстяване сред пациентите с ангина в нашата популация (Thomas J. Ford et al. 2018; Maron et al. 2020; Mygind et al. 2016; Al-Lamee et al. 2018).

Средната възраст на участниците (61 години) и преобладаващият дял на жени (59%) са в съответствие с данните от литературата, че ANOCA се среща по-често при жени в постменопаузална възраст (Kunadian et al. 2021). В сравнение с други големи проучвания при пациенти с обструктивна и необструктивна коронарна болест в нашето проучване се наблюдава разпределение на жените, което значително надвишава дела им в ISCHEMIA (23%) и ORBITA (27%), но остава по-нисък спрямо CorMicA (73.5%). Това отразява добре познатата епидемиологична характеристика на микроваскуларната ангина, която е по-често срещана сред жените, и същевременно свидетелства за по-широкия обхват на включване в настоящото изследване (Maron et al. 2020; Al-Lamee et al. 2018; Thomas J. Ford et al. 2018).

Честотата на тютюнопушене (57%) в нашата кохорта е значително по-висока спрямо докладваните стойности в ORBITA (13%), CorMicA (17.9%) и iPOWER (19%), и се доближава до комбинираната честота на активни и бивши пушачи в ISCHEMIA (около 57%). Това наблюдение може да отразява по-висока рискова натовареност или регионални поведенчески особености. Подобно се наблюдава и по отношение на артериалната хипертония и захарния диабет – 94% и 22% съответно в нашето проучване – стойности, по-високи от тези в CorMicA (лекувана АХ ~45%; диабет 19.2%) и iPOWER (АХ 45%; диабет 11%), и по-близки до тези при обструктивна КАБ (ISCHEMIA: АХ 77%, диабет 35%; ORBITA АХ 69%, диабет 18%) (Thomas J. Ford et al. 2018; Maron et al. 2020; Mygind et al. 2016; Al-Lamee et al. 2018). Резултатите, сравняващи рисковия профил в настоящото проучване с този в големи проучвания при пациенти с ИБС са представени на **таблица 21**.

Таблица 21. Сравнение между базовите характеристики между настоящото проучване и проучвания с необструктивна и обструктивна коронарна болест.

Променлива	Настоящо проучване	ISCHEMIA	ORBITA	CorMicA	iPOWER
Средна възраст (години)	61	64	66	61 (медиана)	62 (медиана)
BMI (kg/m ²)	30.5	30	28.7	29.7 (медиана)	26.6
Тютюнопушене (%)	57%	57% (вкл. бивши)	13% (текущи)	17.9% (текущи)	19% (текущи)
Захарен диабет (%)	22%	35%	18%	19.2%	11%
Хипертония (%)	94%	77%	69%	~45% (лекувани с ACEi)	45%
Женски пол (%)	59%	23%	27%	73.5%	100% (по дизайн)

Обобщено, публикуваните проучвания при пациенти с микроваскуларна ангина обикновено отчитат по-ниска честота на традиционни рискови фактори в сравнение с популациите с обструктивна коронарна болест. В настоящото изследване обаче се установява значително натоварване с кардиометаболитни рискови фактори, което отличава нашата кохорта с високорисков профил дори в отсъствие на ангиографски значими стенози. Тази констатация има важно патофизиологично значение, тъй като се предполага, че артериалната хипертония, инсулиновата резистентност, дислипидемията и хроничното възпаление – състояния често свързани с повишен съдов риск – допринасят за

развитието на ендотелна дисфункция и ремоделиране на микросъдовото русло. Така установените базисни характеристики подкрепят хипотезата, че микроваскуларната ангина при тази популация не е доброкачествена или „функционална“ проява, а отразява съществени структурни и/или функционални изменения в съдовата стена, които изискват целенасочена диагностична и терапевтична стратегия.

Клиничната тежест на ангинозната симптоматика при пациенти с необструктивна коронарна болест често се подценява в клиничната практика, поради липсата на ангиографски значими стенози. Сравнението на базовите стойности от Сиатълския въпросник за ангина между нашата популация и публикувани кохорти от проучвания с обструктивна (ORBITA, ISCHEMIA) и микроваскуларна ангина (CorMicA) показва, че симптоматичната тежест при ANOCA може да бъде съпоставима или дори по-висока. В нашето проучване средните стойности за SAQ за категория – физическо ограничение и SAQ за категория – честота на ангинозната симптоматика са съответно 61.9 ± 15.1 и 74.1 ± 14.0 , които са по-ниски от тези при пациенти с обструктивна КАБ в ISCHEMIA (78.5–80.2 и 80.8–82.1) и подобни на стойностите в ORBITA (71.3–69.1 и 63.2–60.0), но значително по-високи от тези при пациентите с микроваскуларна ангина в CorMicA (52.1 и 59.3). Значително по-ниските стойности в нашата популация по категории стабилност на ангинозната симптоматика (25.7 ± 19.1) и възприятие за болестта (34.2 ± 19.1) подчертават субективната нестабилност и емоционалната тежест на симптомите при пациентите с ANOCA (Thomas J. Ford et al. 2018; Maron et al. 2020; Mygind et al. 2016; Al-Lamee et al. 2018). Резултатите от SAQ са обобщени в **таблица 22**.

От гледна точка на функционалния клас по CCS, в ORBITA почти 40% от участниците са били в CCS клас III, а 59% – в клас II. В нашата кохорта също се наблюдава преобладаване на пациенти в CCS клас II и II–III (общо 43.7%), както и 10.7% в клас III. Това разпределение показва, че въпреки отсъствието на анатомично значими стенози, значителна част от пациентите в изследваната от нас кохорта преживяват умерена до тежка ангина, сходна по тежест с тази при стабилна обструктивна КАБ (Al-Lamee et al. 2018).

Съвкупността от тези данни поставя под съмнение широко разпространеното възприятие, че липсата на стенози при пациенти с ангинозна симптоматика е индикация за „нисък риск“. Напротив, както SAQ резултатите, така и CCS класификацията демонстрират клинично значима симптоматика и функционално ограничение, което подчертава необходимостта от задълбочена функционална оценка и индивидуализиран терапевтичен подход при тази популация.

Таблица 22. Сравнение между резултати от петте подкатегории на SAQ между настоящото проучване и проучвания с необструктивна и обструктивна коронарна болест.

Показател	Настоящо проучване	ISCHEMIA	ORBITA	CorMicA
Физическо ограничение	61.85 ± 15.08	78.5 ± 23.7 (инв.), 80.2 ± 23.4 (конс.)	71.3 ± 22.5 (PCI), 69.1 ± 24.7 (плацебо)	52.1 ± 24.4
Честота на ангинозната симптоматика	74.11 ± 13.96	80.8 ± 20.0 (инв.), 82.1 ± 19.3 (конс.)	63.2 ± 20.4 (PCI), 60.0 ± 25.1 (плацебо)	59.3 ± 23.5
Стабилност на ангинозната симптоматика	25.74 ± 19.09	не е посочено	64.7 ± 25.5 (PCI), 68.5 ± 24.3 (плацебо)	44.7 ± 24.4
Удоволетворение от лечението	85.4 ± 12.28	60.9 ± 26.5 (инв.), 62.7 ± 26.3 (конс.)	не е посочено	81.9 ± 19.5
Възприятие за болест	34.15 ± 19.14	не е посочено	не е посочено	40.9 ± 21.7

4. Определяне на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) и индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ)

До момента в наличната литература не са публикувани данни за време на преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ), определено по описания от нас начин. Настоящото проучване предоставя първа по рода си количествена характеристика на този параметър. Средната стойност на ВПКМ в изследваната кохорта беше 4,96 секунди, със стандартно отклонение ±1,12 секунди. Графичното представяне на данните показва приблизително нормално разпределение, при което средната стойност е леко изместена вдясно спрямо медианата. Концентрацията на данни около интервала 4,0–5,5 секунди и плавната KDE крива сочат към стабилна централна тенденция с умерено разсейване. Това разпределение има потенциална стойност при бъдеща стратификация на пациенти въз основа на микроваскуларната функция.

След индексиране според САН, СЧ и миокардната маса средната стойност на иВПКМ е била 4,97 секунди, със стандартно отклонение ±1,02 секунди. Границите на ±1 SD (3,95 – 5,99 секунди) обхващат по-голямата част от наблюденията, което допълнително подкрепя нормалното разпределение,

визуализирано и чрез хистограмата с KDE крива (**фигура 9**). Проведеният Shapiro–Wilk тест потвърди липсата на статистически значимо отклонение от нормалност ($p = 0,390$; $W = 0,9865$), а Q-Q графиката (**фигура 10**) демонстрира добро съответствие между емпиричните и теоретичните стойности. Интересен е фактът, че формата на разпределението на иВПКМ остава сходна с тази на неиндексираното ВПКМ – процесът на индексване е постигнал желаната физиологична корекция, без да въвежда изкривяване на данните, като същевременно подобрява възможността за междуиндивидуално сравнение и аналитична приложимост.

5. Корелационен анализ между индексаното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), функционалния клас по CCS и Seattle Angina Questionnaire

С цел оценка на клиничната валидност на индексаното време за преминаване на контраст през миокарда, бяха анализирани неговите връзки с два независими показателя за тежестта на ангинозната симптоматика – функционалния клас по CCS и петте категории на въпросника Seattle Angina Questionnaire. Корелацията между иВПКМ и CCS класа показва статистически значима умерена положителна зависимост ($r_s = 0.443$; $p < 0.0001$) при пълната извадка ($n = 102$), която се засили до умерено към силна ($r_s = 0.545$; $p < 0.0001$) след изключване на 13 пациенти с анатомични вариации. Изключените случаи включваха миокардни мостове и коронарни-камерни микрофистули („съдове на Wearn“), при които биха могли да съществуват алтернативни механизми за индуциране на исхемия, независими от микроциркулаторната перфузия. При пациенти с миокарден мускулен мост, характерният интрамурален ход на сегмент от LAD води до динамична компресия по време на систола, която, особено при тахикардия или повишен инотропизъм, може да се простира и в ранната диастола, нарушавайки критично диастолния кръвоток. Налице са данни, че това може да доведе до миокардна исхемия дори при отсъствие на структурни промени в ендотела или микросъдовете (Samuels et al. 2023, 1; Forsdahl et al. 2017; Tsujita et al. 2009). От своя страна, коронарните-камерни микрофистули представляват конгенитални съдови връзки между терминалните клонове на коронарните артерии и камерната кухина, които създават ниско-резистентен шънт с потенциал за „coronary steal“ феномен – пренасочване на кръвотока от артериалната към камерната циркулация в ущърб на капилярната перфузия. Освен това, при пациентите с микрофистули би могло да се очаква ускорено венозно оттичане, което редуцира ефективното време за обмен на кислород в миокарда, въпреки че това не е доказано и са необходими повече

проучвания в тази област. При тези анатомични вариации ангинозната симптоматика може да бъде значима, но произтича от хемодинамични и анатомични механизми, различни от типичното забавяне на миокардното контрастно преминаване, отразено в иВПКМ (Snodgrass and Chilakala 2020; Hussain and Roberts 2015; Angelini 2005; Agarwal et al. 2014). Поради това изключването на такива пациенти от анализа би могло да повиши прецизността при оценката на връзката между иВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика, измерена чрез CCS и SAQ, като се елиминира потенциалното влияние на алтернативни патофизиологични механизми на исхемия.

Подобна тенденция се наблюдава и при оценката на връзките между иВПКМ и подкатегиите на SAQ. При пълната кохорта се установиха статистически значими отрицателни корелации с „Физическо ограничение“ ($r_s = -0.317$; $p = 0.001$), „Честота на ангинозната симптоматика“ ($r_s = -0.460$; $p < 0.00001$) и „Възприятие за болест“ ($r_s = -0.206$; $p = 0.038$). След изключването на пациентите с анатомични вариации, тези зависимости станаха по-силно изразени – най-вече при категория „Честота на ангинозната симптоматика“ ($r_s = -0.533$; $p < 0.00001$), както и при „Физическо ограничение“ ($r_s = -0.378$; $p = 0.0003$) и „Възприятие за болест“ ($r_s = -0.289$; $p = 0.006$). Това допълнително потвърждава, че иВПКМ отразява по-прецизно степента на симптоматично натоварване при пациенти с ANOCA, когато се изключат случаи с потенциално различна патофизиологична основа. Отсъствието на значими връзки с категория „Стабилност на ангинозната симптоматика“ и „Удовлетворение от лечението“ вероятно отразява тяхната по-голяма субективност и чувствителност към неперфузионни фактори. В обобщение, резултатите демонстрират, че иВПКМ има добра съгласуваност както с обективната лекарска оценка (CCS), така и със субективното преживяване на симптомите (SAQ), и се подобрява като диагностичен индикатор след коригиране за анатомични смущаващи фактори.

6. Групов анализ на данните

С цел по-задълбочено интерпретиране на клиничната значимост на иВПКМ, пациентите бяха стратифицирани в две групи – „бърза“ и „бавна“ – спрямо средната стойност на индекса за цялата извадка (4,97 s). Проведеният сравнителен анализ между тези групи разкри статистически значима разлика във функционалния клас по CCS, като пациентите с иВПКМ над средната стойност (т.е. с по-бавно преминаване на контраста) имат среден CCS клас 2,10, в сравнение с 1,48 при пациентите с иВПКМ под 4,97 s ($p < 0.0001$). Макар вече да беше установена корелация между иВПКМ и тежестта на симптоматиката, този допълнителен анализ предоставя важно клинично потвърждение за дискретна

граница, отвъд която времето за преминаване на контраст през миокарда се асоциира с ясно изразено влошаване на ангинозните оплаквания. По този начин, груповият подход допълва корелационния анализ, като илюстрира приложимостта на иВПКМ не само като непрекъсната променлива, но и като възможен праг за клинична стратификация. Това подчертава потенциала на индекса да бъде използван в бъдеще при идентифициране на подгрупи от пациенти с ANOCA с по-висока симптомна тежест и евентуално по-висок риск, което би могло да насочи към индивидуализирани диагностични и терапевтични стратегии.

Аналогични зависимости се наблюдават и при анализа на данните от въпросника SAQ. Най-силна разлика между групите се установи при категория „честота на ангинозната симптоматика“, като пациентите от „бавната“ група съобщават за значително по-чести пристъпи на ангина (67.7 спрямо 79.8; $p < 0.0001$). Значими разлики в неблагоприятна посока за бавната група се наблюдават също при „физическо ограничение“ и „възприятие за болест“. Липсата на значима разлика при категориите „стабилност на ангинозната симптоматика“ и „удовлетворение от лечението“ е в съответствие с предходните анализи и вероятно отразява по-слабата чувствителност на тези показатели при микроваскуларна исхемия.

В обобщение, междугруповите различия допълват и разширяват установената корелация между иВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика, като демонстрират, че дори при използване на опростена прагова стойност е възможно статистически и клинично значимо разграничаване между пациенти с различна симптомна изява. Това придава допълнителна практическа стойност на иВПКМ – не само като непрекъсната физиологична мярка, но и като потенциален инструмент за потвърждаване на клиничната тежест при пациенти с ANOCA. Наблюдението, че пациентите с по-изразена симптоматика имат и по-продължително време за преминаване на контраста, подкрепя хипотезата за подлежаща микроциркулаторна дисфункция и би могло да открие възможности за по-добро фенотипизиране и индивидуализирано лечение в бъдеще.

7. Анализ на връзката между класическите сърдечно-съдови рискови фактори, анатомичните особености и индексираният време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ)

С цел да се идентифицират факторите, които влияят върху стойността на иВПКМ, беше извършен многофакторен линеен регресионен анализ, включващ класически сърдечно-съдови рискови фактори и анатомични особености на коронарната циркулация. Използваният модел позволява едновременна оценка

на независимия принос на всеки предиктор, при контрол върху останалите. Единствено променливата „наличие на коронарно-камерни микрофистули“ демонстрира тенденция към обратна зависимост ($\beta = -0.91$; $p = 0.025$), която обаче загуби статистическа значимост след редукция на модела ($p = 0.095$). Въпреки липсата на окончателна статистическа сигурност, наблюдаваната насока на ефекта е в съответствие с предходни патофизиологични хипотези, според които при наличие на такива съдови аномалии може да се наблюдава ускорено венозно оттичане през шънта, водещо до по-кратко време за преминаване на контраст, независимо от състоянието на микроциркулацията. С оглед на ограничения брой пациенти с тази анатомична особеност в настоящото изследване, необходима е валидация на тези резултати чрез бъдещи проучвания с по-големи и целенасочено подбрани кохорти.

Оценката на обяснителната способност на модела чрез коефициента на детерминация ($R^2 = 0.028$) и коригираната му стойност ($\text{adj. } R^2 = 0.018$) подчертава, че едва около 2.8% от вариацията в стойностите на иВПКМ се обясняват от включените предиктори. Графичната оценка на остатъците не разкрива систематични отклонения, а стойностите на VIF за всички променливи са под 2, което изключва съществена мултиколинеарност. Тези резултати сочат, че измереното време на преминаване на контраста се влияе в ограничена степен от класическите рискови фактори, въпреки че същите играят важна роля в патофизиологията на заболяването. Възможно обяснение е, че иВПКМ улавя моментни хемодинамични характеристики на микроциркулацията – като ендотелна реактивност, локален съдов тонус и динамика на вазомоторния отговор – които не се обуславят пряко от наличието на хронични състояния като артериална хипертония или захарен диабет. Освен това, размерът на изследваната кохорта може да ограничава статистическата мощ за откриване на по-слаби ефекти, особено при множествен анализ.

Допълнителен сравнителен анализ между пациенти, стратифицирани спрямо средната стойност на иВПКМ („бърза“ и „бавна“ група), потвърди липсата на значими разлики между групите по отношение на класическите рискови фактори и анатомични вариации. Нито една от категориалните променливи, включително пол, хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене или наличие на коронарни особености, не показва статистически значима асоциация с принадлежност към съответната група (всички $p > 0.2$). Аналогично, при непрекъснатите променливи (възраст, BMI, eGFR, LDL) не се установиха съществени разлики, с изключение на възрастта, при която се наблюдава гранична тенденция към по-високи стойности в „бавната“ група ($p = 0.0828$), без достигане на статистическа значимост.

Важно е да се отбележи, че подобна слаба връзка с традиционните рискови фактори се наблюдава и в мащабни проучвания при пациенти с ANOCA, при които честотата на хипертония, дислипидемия и диабет е системно по-ниска в сравнение с тази при обструктивна ИБС (Thomas J. Ford et al. 2018; Mygind et al. 2016; Pepine 2025). Това подчертава специфичния клиничен и патофизиологичен профил на тази популация, при която микроваскуларната дисфункция често е доминиращ механизъм, независим от класическата атеросклеротична обремененост. Въпреки това, редица дългосрочни данни, включително от WISE проучването демонстрират, че традиционните сърдечно-съдови рискови фактори запазват прогностичната си стойност по отношение на неблагоприятните клинични събития при жени с ANOCA. При проследяване с медиана 9.5 години, WISE докладва 20% обща смъртност, като 31% от сърдечно-съдовите смъртни случаи настъпват при жени без обструктивни коронарни лезии. Мултивариантният анализ идентифицира като независими предиктори на смъртността при пациентите с необструктивна болест – по-висока възраст, повишено систолно артериално налягане, захарен диабет, анамнеза за тютюнопушене, повишени триглицериди и редуциран бъбречен клирънс (eGFR). Следователно, въпреки че в настоящото изследване класическите рискови фактори не се асоциират със стойността на иВПКМ, тяхната утвърдена прогностична значимост при пациенти с ANOCA остава основание за активно клинично проследяване и овладяване (Kenkre et al. 2017).

В обобщение, получените резултати предполагат, че иВПКМ е относително автономен и независим от традиционните клинични и анатомични предиктори. Това потвърждава неговата стойност като функционален параметър, способен да отрази специфични характеристики на коронарната микроциркулация, които често остават скрити при стандартната ангиографска оценка или при анализ само на рисковия профил.

8. Връзка между медикаментозната терапия и индексираният време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ)

Анализът на приложената медикаментозна терапия сред пациентите в изследваната кохорта разкрива висока честота на предписване в амбулаторни условия на стандартни антиангинозни и съпътстващи сърдечно-съдови медикаменти при пациентите с ангина. Най-често предписваните антиангинозни медикаменти са били β -блокери, следвани от калциевите антагонисти. ACE инхибитори или ARB са прилагани при 70.6% от пациентите, а статини – при 58.8%. По-рядко се отчита прием на триметазидин и нитрати, докато ранолозин не е използван при нито един пациент. Почти всички участници (91.2%) са

получавали медикаментозна терапия, като 22.6% са приемали пет или повече медикамента едновременно – отразявайки значителна терапевтична натовареност при част от кохортата.

С цел да се оцени дали тежестта на симптоматиката е свързана с по-интензивна медикаментозна терапия, бе извършен анализ на броя приети медикаменти в зависимост от CCS класа. Средният брой медикаменти нараства с повишаване на CCS – от 2.20 при пациенти с CCS 0–I до 3.43 при пациенти с CCS II–III – но тази тенденция не достига статистическа значимост ($H = 5.786$, $p = 0.3276$). Липсата на статистически значима асоциация между тежестта на симптоматиката и обема на прилаганата терапия предполага, че в рутинната клинична практика не съществува системна връзка между двата параметъра.

Възможно обяснение за това несъответствие е, че оценката на симптоматиката отразява вече модифицирано от терапията състояние – т.е. пациентите с по-висока начална симптоматика може да са били третирани по-агресивно и в резултат да попадат в по-нисък CCS клас към момента на изследването. Така, при напречен анализ на данни, регистрирани след започване на лечението, се създава парадоксална картина, в която реалната връзка между симптоматичен товар и обем на терапията се маскира от ефекта на самата терапия. Това подчертава ограниченията на еднократни функционални скали като CCS, особено при популации с дългогодишна и динамично адаптирана медикаментозна терапия, каквато е тази с ANOCA.

Допълнително, хетерогенността в терапевтичните подходи между различните лекари, както и отчитането на индивидуалните особености на пациентите при избора на терапия, вероятно допринасят за вариабилността в предписаните медикаментозни режими. Тези фактори в комбинация затрудняват използването на броя медикаменти като маркер за клинична тежест и подчертават необходимостта от обективни индекси за стратификация на пациентите и насочване на терапията.

В потвърждение на тези данни, резултатите от многофакторния регресионен анализ показват, че нито един от изследваните медикаменти, включително ASA, клопидогрел, триметазидин, β -блокери, калциеви антагонисти, ACE инхибитори/ARB, статини, нитрати, както и общият брой приети медикаменти, не демонстрират статистически значима връзка с иВПКМ. Всички p -стойности надвишават 0.05, а обяснителната способност на модела остава ниска ($R^2 = 0.034$, коригиран $R^2 = -0.049$), което показва, че терапията към момента на изследването не обуславя значимо различията в миокардната контрастна динамика.

Сравнението с публикуваните резултати от CorMicA, iPOWER и WARRIOR разкрива интересни паралели и контрасти. В CorMicA

интензивността на медикаментозното лечение е съпоставимо – 66.9% са приемали β -блокери, 83.4% са приемали статини, и 45% - ACEi/ARB, което подчертава, че изследваната популация вече е била под активно медикаментозно поведение, но остава симптоматична. В iPOWER честотата на приложение на медикаменти е по-ниска – 29.5% β -блокери, 49.8% статини, и 32.9% ACEi/ARB, което вероятно отразява различия в селекцията на участниците или локалните терапевтични стратегии. В WARRIOR – едно от най-мощните и съвременни рандомизирани проучвания в тази популация – при включване 62.4% от пациентите са на статини, 36.8% на β -блокери и 48.2% на ACEi/ARB. От посоченото се вижда, че както в нашата популация, така и в големите международни проучвания CorMicA, iPOWER и WARRIOR, включените пациенти се характеризират с изразена ангинозна симптоматика, която налага започване или продължаване на интензивна медикаментозна терапия още преди установяване на коронарния статус (Thomas J. Ford et al. 2018; Michelsen et al. 2017; Repine 2025). Високата честота на приложение на β -блокери, статини, ACEi/ARB и други антиангинозни средства при включване отразява клиничната необходимост от активно поведение при пациенти с персистираща ангина. Тези наблюдения подчертават, че става въпрос за сходен по тежест клиничен фенотип – пациенти с ангина, останала недостатъчно контролирана въпреки медикаментозно лечение, което налага допълнителна диагностична оценка.

Значително по-ниската честота на употреба на ацетилсалицилова киселина (22.5%) в нашето проучване спрямо CorMicA (86.8%) и WARRIOR (52.1%) вероятно отразява различна терапевтична философия по отношение на антиагрегантната терапия при липса на образно изследване на коронарната анатомия. Трябва да се отбележи, че 7.8% от нашите пациенти са били на клопидогрел при включване, докато в нито едно от сравняваните проучвания не се съобщават данни за употреба на P2Y12-инхибитори (Repine 2025; Thomas J. Ford et al. 2018). По-ниския прием на аспирин в кохортата в съответствие с актуалните ръководства, които не препоръчват рутинна употреба на аспирин за първична профилактика. Допълнително, ролята на антитромбоцитната терапия при ANOCA остава не напълно изяснена. Патофизиологичните основания за включване на антиагреганти в тази популация са спорни. В едно изследване с 31 пациенти с ANOCA се установява по-кратко време до тромбоцитна агрегация в покой в сравнение с пациенти с обструктивна ИБС и здрави контроли, което предполага възможна хиперреактивност на тромбоцитите в тази група (Lanza 2001). Причините за това обаче остават неясни. Макар че аспиринът е свързан с подобряване на ендотелната функция при атеросклероза, наблюдационни данни сочат, че приемът на нискодозов аспирин може да бъде асоцииран с повишена честота на коронарен спазъм (Hokimoto et al. 2023). Така се създава хипотеза,

че при определени подтипове ANOCA антиагрегантната терапия не само че може да не е полезна, но дори да е потенциално неблагоприятна.

В проучването CorMicA приложението на аспирин се наблюдава в над 70% от участниците, независимо от установения механизъм (КМД или вазоспазъм) (Thomas J. Ford et al. 2018). В контекста на установените рискове от кървене, асоциирани с аспирин, както и липсата на проспективни рандомизирани доказателства за полза при ANOCA, остава открит въпросът кога и при кого антиагрегантната терапия е оправдана. Това подчертава необходимостта от бъдещи проучвания, насочени към оценка на ползите и рисковете от антитромбоцитна терапия при ясно дефинирани подтипове пациенти с ANOCA, включително микроваскуларна ангина и епикарден вазоспазъм.

Отделен акцент заслужава ниската честота на прилагане на някои антиангинозни медикаменти, традиционно считани за симптоматично ефективни, но с по-слабо установена роля при микроваскуларна ангина. В нашето проучване нитрати са прилагани при едва 16.7% от пациентите, а ранолазин не е използван. Това вероятно отразява както и липсата на ясни препоръки за тяхната употреба при липса на анатомично доказана исхемия, така и високата цена на ранолазин на българския пазар. Данните от литературата потвърждават тази предпазливост: дълго-действащите нитрати имат само умерено влияние върху симптомите, а резултатите от проучвания с ранолазин са противоречиви – от липса на ефект до подобрене при подгрупи с тежко изразена микроваскуларна дисфункция (CFR <2.5) (Bailey Merz et al. 2016; Koh et al. 2020; Mehta et al. 2011; Villano et al. 2013).

Същевременно в CorMicA нитрати са били използвани при 47% от участниците, което вероятно отразява по-свободен и емпиричен подход към антиангинозната терапия в условията на неясна етиология на симптомите (Thomas J. Ford et al. 2018).

Калциевите антагонисти са сред основните медикаменти, използвани за симптоматично облекчаване на стенокардия, и тяхната употреба е логичен терапевтичен избор при пациенти с неизяснена коронарна анатомия, каквато е и нашата популация. Те често се предпочитат наред с бета-блокери, особено в случаи с налична артериална хипертония – една от най-честите съпътстващи коморбидности в нашата кохорта. В нашето проучване калциеви антагонисти са били използвани при 44.1% от пациентите – съществено по-висок дял спрямо iPOWER (21.5%) и WARRIOR (25.1%) (Michelsen et al. 2017; Pepine 2025). Този по-широк терапевтичен обхват вероятно отразява индивидуализирана преценка на лекуващите лекари, базирана на клиничната картина и съпътстващите заболявания. Важно е обаче да се подчертае, че при изолирана микроваскуларна ангина ефективността на калциевите антагонисти остава спорна. Наличните

данни от проучвания са нееднозначни и подкрепят основно тяхната роля при пациенти със съпътстващ епикардиален вазоспазм, докато при чиста микроваскуларна дисфункция ефектът им е по-слабо изразен и непоследователен (Perpine et al. 1981; Chahine et al. 1993).

Бета-блокери, АСЕ инхибиторите и статините са най-често използваните медикаменти както в нашето проучване, така и в останалите кохорти. Сравнение на резултатите от приеманата терапия при насочване към клиниката между настоящото проучване и водещите проучвания при пациенти с ANOCA е представена на **таблица 23**.

В обобщение, данните от нашето проучване подчертават терапевтичната хетерогенност при пациенти, представящи се с ангина и все още неизяснен коронарен статус. В рутинната практика лечението често се базира на симптомите и придружаващите заболявания, без ясна представа за подлежащия механизъм. Дори след изключване на обструктивна коронарна болест чрез ангиография, остава неясно защо много от тези пациенти продължават да бъдат симптоматични. Това създава нужда от допълнителни, лесно приложими методи за оценка на микроциркулацията, които могат да насочат към възможна микроваскуларна дисфункция или ANOCA. В този контекст, иВПКМ би могъл да бъде потенциално полезен инструмент за идентифициране на тези пациенти, да помогне за индивидуализиране на терапията или да насочи към необходимостта от по-задълбочен функционален анализ на коронарната циркулация.

Таблица 23. Сравнение между приеманата терапия при насочване към клиниката между настоящото проучване и водещите проучвания при пациенти с ангина и необструктивна коронарна болест.

Медикамент	Настоящо проучване (%)	CorMicA (%)	iPOWER (%)	WARRIOR (%)
Аспирин	22.5	86.8	44.3	52.1
Клопидогрел	7.8			
Триметазидин	20.6			
Статини	58.8	83.4	49.8	62.4
Бета-блокери	59.8	66.9	29.5	36.8
Калциви антагонисти	44.1	34.4	21.5	25.1
АКЕи/АРБ	70.6	45.0	32.9	48.2
Нитрати	16.7	47.0		21.2
Ранолазин	0.0			
Никорандил		17.2		

9. Ограничения

Липса на проследяване на данни за функционално доказателство на исхемия

В настоящото проучване не е документирано провеждането на функционални образни тестове за доказване на миокардна исхемия, въпреки че част от пациентите са били подлагани на такива изследвания в предходен етап от диагностичния си процес. Това ограничава възможността за анализ на връзката между иВПКМ и наличие или степен на обективно установена исхемия. Трябва да се отчете, че при ANOCA популацията като цяло само около 25% от пациентите демонстрират исхемия при функционално тестване, поради което провеждането на такива изследвания при всички участници не би осигурило универсално доказателство, че симптомите им реално се дължат на микроваскуларна болест (Vrints et al. 2024). Въпреки това, липсата на стандартизирана оценка на исхемичния статус възпрепятства възможността за директна интерпретация на иВПКМ като маркер за степента на исхемия.

Ограничения, свързани с методиката за измерване на ВПКМ

Инжектирането на контраст при измерването на ВПКМ не може да бъде синхронизирано с фазите на сърдечния цикъл чрез ЕКГ, което може да доведе до минимални вариации в резултатите в зависимост от момента на контрастното впръскване (систола или диастола). Макар че началният кадър се определя лесно – като първата поява на контраст от върха на катетъра – и че за целите на проучването беше приет стриктен протокол за измерване, все пак съществува известен потенциал за вариабилност. Стойността на ВПКМ беше определяна от двама независими изследователи, като при разминаване над 2 кадъра (еквивалентно на ± 0.2 секунди) се извършваше повторна съвместна оценка с достигане на консенсусна стойност. Трябва да се отчете, че минимална субективна вариабилност при определяне на началния и крайния момент остава възможна, присъща на ангиографски метод, който разчита на визуална преценка.

Липса на валидиране спрямо утвърдени функционални методи

Проучването не включва паралелна оценка чрез инвазивни методи за физиологична оценка на коронарната циркулация. Такива методи включват Coronary Flow Reserve (CFR), който отразява глобалния капацитет за увеличение на коронарния кръвоток, но не позволява разграничаване между епикардиални и микроваскуларни механизми, и Index of Microcirculatory Resistance (IMR) – инвазивен параметър, считан за златен стандарт при оценка на микроваскуларната функция. Липсата на съпоставяне спрямо утвърдените методи за оценка на микроваскуларната функция, и в частност с IMR, не

позволява директното валидиране на новопредложения индекс – иВПКМ като маркер за микроваскуларна дисфункция. Липсата на съпоставяне спрямо утвърдените методи за оценка на микроваскуларната функция, не позволява да се определи дали иВПКМ отговаря на патологични стойности на CFR и IMR в контекста на микроваскуларна дисфункция.

Възможен ефект на медикаментозната терапия върху иВПКМ

Макар че приеманата терапия е била документирана и включена в регресионния анализ, пациентите са били изследвани в условията на вече провеждана антиангинозна терапия, която не е била спирана преди провеждане на ангиографията. Това означава, че коронарната хемодинамика и стойностите на иВПКМ биха могли да бъдат повлияни от ефектите на медикаменти като β -блокери, калциеви антагонисти или нитрати. Освен това, тъй като терапията вероятно е била адаптирана към тежестта на симптоматиката, съществува възможност към момента на изследването симптомите вече да са били частично контролирани. Това може да създаде диагностично объркване, при което реалната връзка между медикаментите, симптомите и иВПКМ може да бъде замъглена, и да възпрепятства прецизното тълкуване на техните ефекти.

Ниска обяснителна способност на използваните регресионни модели

Въпреки установените статистически значими корелации между стойностите на иВПКМ и показателите за тежест на ангинозната симптоматика, регресионният анализ не успя да идентифицира независими и устойчиви предиктори на иВПКМ. Обяснителната способност на моделите остана ниска, което ограничава възможността за изграждане на предиктивен модел и предполага наличие на допълнителни, неуловени или неизмерени фактори, влияещи върху миокардната контрастна динамика.

Липса на проследяване и динамична оценка

Проучването е с напречен, едномоментен дизайн и не включва проследяване във времето. Поради това не може да се направи заключение за прогностичната стойност на иВПКМ или ефекта на лечението върху динамиката на симптоматиката и микроваскуларната функция.

10. Бъдещи перспективи

Резултатите от настоящото проучване представляват важна основа за последващи изследвания, насочени към доразвиване и валидиране на иВПКМ като диагностичен и потенциално прогностичен индекс при пациенти с ангина и

необструктивна коронарна анатомия. На първо място, необходимо е провеждането на проспективни проучвания с по-големи кохорти, които да позволят по-прецизни статистически оценки и да подобрят генерализируемостта на резултатите. Проследяване на пациентите във времето с оглед на клиничната еволюция, отговора на терапията и възникването на сърдечно-съдови събития би позволило оценка на прогностичната стойност на иВПКМ, както и на неговия потенциал за стратификация на риска.

Освен това, е необходимо валидиране на иВПКМ спрямо установени инвазивни функционални методи, включително CFR и IMR, за установяване на способността на иВПКМ да отразява патологични стойности, асоциирани с микроваскуларна дисфункция. Такава съпоставка би позволила определяне на диагностичната точност, чувствителност и специфичност на иВПКМ в различни подтипове ANOCA пациенти.

Важна стъпка в бъдещата работа е и изолирането на ефекта на медикаментозната терапия върху иВПКМ. Провеждането на проучвания с временно прекъсване на антиангинозната терапия или с контролирана медикаментозна интервенция би позволило по-добро разбиране на влиянието на конкретни лекарствени класове (напр. β -блокери, калциеви антагонисти, нитрати) върху скоростта на коронарен кръвоток и съответно върху стойностите на иВПКМ.

За директна оценка на клиничната полза от включване на функционална ангиографска информация в терапевтичното поведение при пациенти с ANOCA е необходимо организирането на интервенционално проучване с рандомизиран контролиран дизайн, при което иВПКМ се използва като диагностичен инструмент за стратификация и насочване на индивидуализирана терапия. Потенциално, иВПКМ може да послужи като леснодостъпен и рутинно приложим метод за идентифициране на пациенти с микроваскуларна ангина, които биха могли да се възползват от специфична терапевтична стратегия.

В обобщение, бъдещите изследвания следва да се фокусират върху валидирането на метода, стратификация на риска, интегрирането му във функционалната диагностична оценка и оценката на клиничната полза от терапевтична интервенция на база индекса, за да може иВПКМ да се утвърди като надежден инструмент за диагностика и персонализирано лечение при пациенти с ангина без обструктивна коронарна болест.

VI. ИЗВОДИ

1. Методиката за измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) може да бъде стандартизирана и приложена в клиничната практика. Изследването демонстрира, че измерването на ВПКМ е технически осъществимо, количествено възпроизводимо и подлежащо на стандартизация. Прилагането на унифициран протокол, включващ фиксирани параметри на автоматичната инжекционна система, скорост на запис и ангиографски проекции, както и стриктно дефинирани критерии за определяне на началния и крайния кадър, осигурява висока степен на надеждност при определяне на стойността на показателя.
2. Средната стойност на индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) в изследваната кохорта е $4,97 \pm 1,02$ секунди. Разпределението на стойностите показва ясна централна тенденция, с минимални и максимални стойности съответно 2,44 и 7,69 секунди. Настоящото проучване е първото, което описва тази величина при пациенти с ангина и необструктивна коронарна анатомия.
3. Тежестта на ангинозната симптоматика в кохортата е обективно значима, въпреки липсата на анатомично доказана обструкция. Средната оценка на функционалния клас по CCS, както и резултатите от въпросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ), демонстрират клинично значима симптоматика – със стойности, съпоставими или дори по-ниски (по-силно изразена симптоматика и по-ниско качество на живот) от тези, наблюдавани при пациенти с обструктивна коронарна болест. Това подчертава, че липсата на анатомична обструкция не следва да води до подценяване на оплакванията.
4. Стойността на ВПКМ се влияе от някои физиологични и анатомични променливи. Проведеният корелационен анализ установи слаба, но статистически значима положителна зависимост между ВПКМ и миокардната маса, както и отрицателна зависимост със средното артериално налягане. Връзката със сърдечната честота беше слаба и статистически незначима, но честотата беше включена в процеса на индексване от физиологична гледна точка, предвид добре установеното ѝ влияние върху миокардната перфузия. Прилагането на комбинирано индексване на ВПКМ спрямо тези три параметъра цели елиминиране на физиологичната вариабилност и подобряване на съпоставимостта между различните пациенти.
5. Съществува статистически значима връзка между индексираното ВПКМ и тежестта на симптоматиката, оценена чрез функционалния клас по CCS и

Сиатълския въпросник за ангина (SAQ). Пациентите с по-високи стойности на иВПКМ демонстрират по-висок CCS клас и по-ниски резултати от SAQ – особено в категориите за физическо ограничение и честота на ангинозната симптоматика, което подкрепя приложимостта на индекса като обективен маркер за тежестта на симптомите.

6. Не бяха идентифицирани класически сърдечно-съдови рискови фактори или медикаментозни терапии, които да предсказват стойността на иВПКМ. Въпреки включването на данни за пол, възраст, класически рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия, както и медикаментозно лечение в регресионния анализ, нито един от тези фактори не показва статистически значимо влияние върху стойностите на иВПКМ.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият дисертационен труд разглежда изключително актуален и клинично значим проблем – оценката на миокардната микроциркулация при пациенти с ангина и липса на обструктивна коронарна болест (ANOCA), чрез прилагане на нов метод, наречен индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ). В контекста на нарастващия дял на пациентите с ANOCA, ограничените диагностични възможности за прецизна оценка на коронарната микроциркулация и нуждата от персонализиран подход в тази популация, разработването на нова, достъпна и безопасна методика има потенциал за сериозен принос в клиничната практика и научната кардиология.

Чрез прилагане на стандартизирана ангиографска методика и автоматизирана система за инжектиране, изследването демонстрира, че измерването на ВПКМ може да бъде количествено, възпроизводимо и приложимо в реални клинични условия. Разработеният метод – иВПКМ – интегрира физиологично значими параметри като сърдечна честота, артериално налягане и маса на лявата камера, като по този начин елиминира индивидуалната хемодинамична вариабилност и осигурява по-голяма обективност и сравнимост на резултатите.

Основните резултати от проучването показват, че по-високите стойности на иВПКМ са статистически значимо свързани с по-тежка ангинозна симптоматика, както по данни от валидирания въпросник Seattle Angina Questionnaire (SAQ), така и по функционалния клас, оценен чрез класификацията на Canadian Cardiovascular Society (CCS). Асоциацията се потвърждава и при стратифициран анализ, в който пациентите са разделени според средната стойност на иВПКМ в две групи, като групата с по-високи стойности (по-бавно

преминаване на контраст) демонстрира значимо по-тежка симптоматика. В допълнение, тази връзка се запазва и след изключване на пациенти с установени анатомични вариации, които биха могли да предизвикат исхемия и ангина по други механизми и да повлияят на резултатите. Тези находки подкрепят хипотезата, че удълженото иВПКМ отразява тежестта на подлежащата микроваскуларна дисфункция, която е основен патофизиологичен механизъм при пациентите с ANOCA.

Важно е да се отбележи, че нито класическите сърдечно-съдови рискови фактори, нито приеманата медикаментозна терапия показват статистически значима връзка с измерените стойности на иВПКМ от проведения регресионен анализ. Това наблюдение е в съответствие с публикуваните данни, според които класическите рискови фактори за атеросклеротична болест са с по-ниска честота и по-слабо предиктивно значение при пациентите с ANOCA. Относно медикаментозната терапия, следва да се има предвид, че оценката на симптоматиката отразява вече повлияно от лечението състояние – пациентите с по-тежка първоначална клинична картина вероятно са получили по-интензивна терапия, което към момента на изследването би довело до по-слаба симптоматика и също така е възможно да повлияе миокардната контрастна динамика.

За разлика от утвърдените методи за оценка на коронарната микроциркулация като CFR и IMR, иВПКМ не изисква въвеждането на допълнителен катетър или водач в коронарните артерии, не увеличава времетраенето и лъчевото натоварване по време на изследването и не е свързан с допълнителни финансови разходи. Това го прави особено подходящ за рутинно приложение в клиничната практика. Диагностичната стратегия, базирана на иВПКМ, би могла да служи като начална стъпка в стратификацията на пациентите с ангина и ангиографски нормални епикардни коронарни артерии, насочвайки последващи интервенции и терапевтични решения.

В заключение, иВПКМ предлага нова възможност за оценка на състоянието на коронарната микроциркулация при пациенти с ANOCA. Методът е лесно приложим, количествен и възпроизводим, не изисква допълнително оборудване, не увеличава риска за пациента и не води до допълнителни разходи. иВПКМ има потенциала да се превърне в компонент на диагностичния алгоритъм при пациенти с ангина и ангиографски нормални епикардни артерии, допринасяйки за по-прецизна стратификация, персонализиран терапевтичен подход и по-добро качество на живот за тази често недооценена популация.

VIII. ПРИНОСИ

Приноси с фундаментален характер:

1. Разработен и теоретично обоснован е нов ангиографски индекс – индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), който интегрира три основни физиологични параметъра – миокардна маса, средно артериално налягане и сърдечна честота. Методът цели елиминиране на индивидуалната хемодинамична вариабилност и предлага количествен, стандартизиран и потенциално възпроизводим подход за оценка на миокардната контрастна динамика, с възможност за приложение при диагностиката и лечението на пациенти с микроваскуларна дисфункция

Приноси с научно-приложен характер:

1. За първи път е приложена стандартизирана методика за измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) при пациенти с ангина и необструктивна коронарна анатомия, включваща автоматизирана инжекционна система с фиксирани параметри, кадрова честота и скорост на записа.
2. За първи път е описана средна стойност на ВПКМ в кохорта от пациенти с ангина и липса на сигнификантни епикардиални стенози, което поставя основа за използването му като количествена променлива в клиничната и научната практика.
3. Разработено е индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), което отчита влиянието на миокардната маса, артериалното налягане и сърдечната честота върху контрастната динамика и елиминира влиянието на физиологични различия между отделните пациенти, подобрявайки обективността и сравнимостта на резултатите.
4. Установена е статистически значима връзка между по-високи стойности на иВПКМ и по-тежката ангиозна симптоматика, което подкрепя приложимостта на иВПКМ като маркер за степента на микроваскуларната дисфункция при пациентите с ANOCA.
5. Представена е нова концепция за приложение на иВПКМ като диагностичен инструмент при пациенти с ANOCA и съмнение за микроваскуларна дисфункция, чрез количествена оценка на миокардната контрастна динамика, извършена без необходимост от допълнително оборудване, въвеждане на водач за измерване в коронарните артерии, фармакологична провокация или удължаване на ангиографската процедура. Подходът не води до повишен риск за пациента, не увеличава

времето за изследване и лъчевото натоварване за пациента и оператора и не е свързан с допълнителни разходи.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Потвърдена е липсата на ясна връзка между класическите сърдечно-съдови рискови фактори (възраст, пол, артериална хипертония, диабет тип 2, дислипидемия) и тежестта на симптоматиката при пациентите с ANOCA, което е в съответствие с публикувани данни от големи проучвания при пациентите с ангина и липса на обструктивна коронарна болест.
2. Потвърдено е, че пациентите с ANOCA често са с изразена симптоматика и са подложени на интензивна медикаментозна терапия въпреки липсата на ангиографска обструкция.

Списък с публикации, свързани с темата на дисертационния труд

1. Grigorov R, Yambolov S, Tsvetkov D, Borisov I, Georgiev S. Association between the time for contrast to pass through the myocardium, risk profile and hemodynamic parameters. *Folia Med*, 2025;67(4)
2. Grigorov R, Jordanov R, Zhelev C, Hristov D, Yambolov S. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)—a case report. *Heart-Lung (Varna)*. 2024;28(1):59–67.
3. Grigorov R, Zhelev C, Hristov D, Yambolov S. Angiographic assessment of microvascular perfusion after ST-elevation myocardial infarction with myocardial blush – literature review. *Sardechno-sadovi Zabolyavaniya / Cardiovascular Diseases*. 2023;54(2):12–20.

Участия в научни форуми и конгреси

1. Презентация на тема „Диагностика и лечение при ANOCA/INOCA“, представена на научна конференция „Варненски кардиологични дни“ – хотел Интернационал, к.к. Златни пясъци, 7-9.02.25 г.
2. Презентация на тема „Оптимална медикаментозна терапия при хроничен коронарен синдром“, представена на научна конференция „Коронарна физиология и физиология на некоронарните съдове“ – хотел Рила, Боровец, 21-23.06.24 г.
3. Презентация на тема „Лечение с ranolazine при пациент с хроничен коронарен синдром“, представена на научна конференция „Варненски кардиологични дни“ – хотел Интернационал, к.к. Златни пясъци, 2-4.02.24 г.

4. Постер на тема „Серия от три клинични случая на миокарден инфаркт с необструктивна коронарна болест (MINOCA)“, представен на XI Конгрес по интервенционална кардиология – София, 09-12.11.2023 г.

БЛАГОДАРНОСТИ

Издавам искрена благодарност на моя научен ръководител проф. д-р Светослав Георгиев за избора на темата, последователната подкрепа и неуморната помощ при провеждането на изследването и подготовката на ръкописа. Благодаря на целия ангиографски екип към Втора клиника по кардиология за съдействието при овладяването и прилагането на техниката за запис на времето за преминаване на контраст през миокарда, за помощта при организацията на изследванията и включването на пациентите в проучването. Накрая, благодаря на семейството ми за търпението, разбирането и постоянната подкрепа.