



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

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПЕДИАТРИЯ**

Д-р Кристина Ивайлова Петрова

**ОЦЕНКА НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС И РАННАТА
СЪДОВА УВРЕДА ПРИ ДЕЦА И МЛАДИ ВЪЗРАСТНИ С
БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„доктор“

Специалност: **„Педиатрия“**

Научни ръководители:

проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.

доц. д-р Мария Стоянова Димова - Милева, д.м.

Варна, 2024

Дисертационният труд съдържа 137 стандартни страници и е онагледен с 36 таблици и 21 фигури. Библиографската справка съдържа 358 заглавия, от които 21 на кирилица и 337 на латиница.

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

Научно жури – вътрешни членове:

доц. д-р Милена Иванова Белчева, д.м.

доц. д-р Петър Атанасов Шивачев, д.м.

Научно жури – външни членове:

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

проф. д-р Добрин Николов Константинов, д.м.

доц. д-р Атанас Митков Банчев, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 9.07.2024 г. от ч. в на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и на интернет страницата на университета (mu-varna.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
I. Въведение	5
II. Цел и задачи на изследването	7
III. Материали и методи на изследването	8
IV. Резултати и обсъждане	15
1. Обща характеристика на участниците в проучването	15
2. Сравнителен анализ на получените резултати при пациентите с бета-таласемия майор и контролната група	18
3. Корелационни зависимости на резултатите при пациентите с бета-таласемия майор	34
V. Изводи	67
VI. Приноси на дисертационния труд	70
VII. Заключение	71
VIII. Научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд	72

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН	артериално налягане
БТМ	бета-таласемия майор
ДАН	диастолно артериално налягане
ЕЦКРА	Експертен център по коагулопатии и редки анемии
ИТМ	индекс на телесна маса
МДА	малондиалдехид
ОС	оксидативен стрес
ОХ / ТС	общ холестерол / total cholesterol
ПН	пулсово налягане
САН	систолично артериално налягане
ССЗ	сърдечно-съдови заболявания
СрАН	средно артериално налягане
СЧ	сърдечна честота
ТГ/TG	триглицериди / triglycerides
ТЖСК	тотален желязосвързващ капацитет
ТЗБТ	трансфузионно зависима бета-таласемия
АС	arterial compliance (артериален кѐмплайънс)
AtC	atherogenic coefficient (атерогенен коефициент)
AIx	augmenattion index (аугментационен индекс)
AIP	atherogenic index of plasma (атерогенен индекс на плазмата)
BSA	body surface area (индекс на телесна повърхност)
CRI-I	Castelli risk index II
CRI-II	Castelli risk index II
Ер	pressure–strain elastic modulus (модул на еластичност)
ЕТ	echo-tracking
PWV	pulse wave velocity (скорост на пулсовата вълна)
PWVβ	pulse wave velocity β (скорост на пулсовата вълна в една точка)

I. Въведение

Оксидативният стрес (ОС) се дефинира като нарушаване на баланса между оксиданти и антиоксиданти поради прекомерно производство на прооксиданти и свободни радикали. Този дисбаланс е причина за молекулярно и клетъчно увреждане и стои в патофизиологията на много заболявания, вкл. и при таласемичните синдроми.

Бета-таласемията е наследствена хемоглобинопатия с пълно или частично увреждане на бета-глобиновия ген, резултиращо в намален или липсващ синтез на β -глобинови вериги. Образуваните нестабилни тетрамерни агрегати преципитират в еритроидните клетки, увреждат оксидативно техните мембрани и причиняват преждевременната им хемолиза, манифестираща се с неефективна еритропоеза, хронична анемия и железен свръхтовар. Важно значение за намалената преживяемост на увредените еритроидни клетки има и оксидативният ефект на натрупаното в организма свободно желязо вследствие на редовните хемотрансфузии.

Най-предпочитан обект за свободно-радикално увреждане са липидите, а липидната пероксидация е главен молекулен механизъм, осъществяващ свободно-радикална токсичност. Крайно съединение на липидната пероксидация е малондиалдехидът (МДА), използван като индекс на оксидативен статус и предпочитан маркер за оценка на ОС. Налице са доказателства, че процесите на образуването му играят основна роля в патогенезата на преждевременната атеросклероза. Многобройни проучвания доказват повишени нива на МДА при трансфузионно-зависими пациенти с бета-таласемия майор (БТМ). Доказва се и ендотелна дисфункция, променена съдова еластичност със задебеляване на интимата и артериална ригидност, корелиращи с по-висока честота на съдови усложнения, преждевременно артериално стареене и ранна атеросклероза.

Съдовият ендотел се описва като динамична ендокринна структура с активно участие в поддържането на съдовата хомеостаза. Ендотелната дисфункция, свързана с провъзпалителна и протромботична активност и с повишен ОС, се приема за важен предшественик на атеросклерозата. Доказано е наличие на ендотелна дисфункция и повишена артериална ригидност при пациенти с БТМ и затова оценката на ранната съдова увреда и ОС е актуален научен проблем. Състоянието на артериите корелира в голяма степен с биологичната възраст на индивида, а промените обикновено започват в детска възраст. Своевременната и адекватна грижа за пациентите с БТМ достоверно удължава продължителността на живот,

демонстрирайки тенденция за изравняване с тази на общото население. Очаквана е и промяна в спектъра на съпътстващите заболявания.

От друга страна, застаряването на пациентите с БТМ и разпространението на сърдечно-съдови рискови фактори, свързани с обременяването с желязо, диабет и тютюнопушене, обуславят повишен риск от атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Началната поява и прогресия на съдовите увреждания могат най-достъпно да бъдат проследявани чрез ултразвуково изследване на каротидните артерии, измервайки дебелината на съдовата интима-медия и артериалната еластичност. Препоръчва се рутинно провеждане на доплерово ултразвуково изследване на каротиди за ранно идентифициране на субклинична атеросклероза и за навременна медикаментозна и немедикаментозна превенция.

Обобщено, контролът на съдовото здраве при пациенти с БТМ е актуален научен и клиничен проблем и досега проучвания в тази област не са провеждани в България. Изследването на съдовия статус в български популации с БТМ би предоставило възможност за сравнителни анализи с чуждестранни публикации, за формулиране на някои клинични специфики в ранните съдови промени и за дефинирането на възможности за терапевтичното им повлияване.

II. Цел и задачи на изследването

Цел на изследването

При деца и млади възрастни с бета-таласемия майор да се идентифицира наличие на ранна съдова увреда чрез изследване на артериална ригидност на периферни съдове и да се проучат нейните корелации с някои маркери за оксидативен стрес, показатели на липиден профил и липидни индекси.

Задачи

1. Да се извърши сравнителна оценка на някои изходни хемодинамични показатели – сърдечна честота (СЧ), артериално налягане (АН) и пулсово налягане (ПН), при деца и млади възрастни с БТМ и здрави контроли.
2. Да се извърши сравнителна оценка на някои хематологични параметри (Hb, Ery и Hct) и показатели за желязен свръхтовар (серумен феритин) при деца и млади възрастни с БТМ и здрави контроли.
3. Да се анализират показателите на липидна обмяна (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди) и някои атерогенни индекси като маркери за сърдечно-съдов риск при пациенти с БТМ и да се сравнят с тези при здрави контроли.
4. Да се определят серумните концентрации на МДА при пациенти с БТМ и да се сравнят с тези на здрави контроли.
5. Да се измери и сравни локалната артериална ригидност на двете каротидни артерии посредством echo-tracking (ЕТ) методика при пациенти с БТМ и здрави контроли.
6. Да се изследват корелациите между нивата на серумния феритин и показателите на липидната обмяна и някои атерогенни липидни индекси при пациенти с БТМ.
7. Да се изследват корелациите между стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил и липидните индекси.
8. Да се изследват корелациите на ЕТ параметрите на двете каротидни артерии с пола, възрастта, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациенти с БТМ.
9. Да се изследват корелациите на ЕТ параметрите на двете каротидни артерии с нивата на серумен феритин и МДА при пациенти с БТМ.
10. Да се изследват корелациите между спленектомията и ЕТ параметрите на двете каротидни артерии, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациенти с БТМ.

III. Материали и методи

1. Материална база за реализиране на дисертационния труд

Изследването е проведено в следните структури на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и МУ-Варна:

- Експертен център по коагулопатии и редки анемии (ЕЦКРА) към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
- Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
- Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
- Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
- Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, МУ-Варна

2. Пациентска популация, включена в изследването

В периода м. декември 2021 г. – м. март 2023 г. са изследвани общо 78 деца и млади възрастни, от които 38 пациенти (18 от мъжки и 20 от женски пол) с бета-таласемия майор и 40 (20 от мъжки и 20 от женски пол) здрави контроли. Пациентите са подбрани сред тези, които провеждат лечение и проследяване в ЕЦКРА. Дизайнът на проучването е „случай-контрола“ в търсено съотношение 1:1. Контролите са съобразени по възраст и пол до максимално възможна степен.

3. Критерии за включване и изключване в проучването

Включващи критерии:

- Пациенти с диагноза БТМ, потвърдена посредством електрофореза на хемоглобин и/или генетични изследвания, на възраст от 5 до 44 години
- Здрави индивиди без подлежащо сърдечно заболяване или установен анемиен синдром, съответстващи по възраст и пол за участие в контролната група
- Потвърдено и подписано информирано съгласие от страна на пациента/контролата (или родителите при непълнолетните участници) за участие в проучването.

Изключващи критерии:

- Отказ от участие в проучването от страна на пациента/контролата (или родителите при непълнолетни участници)
- Възраст под 5 и над 44 години
- Наличие на документирано сърдечно заболяване или анемиен синдром при лицата от контролната група.

4. Планирани визити за провеждане на изследванията

За целта на проучването и за удобство на пациентите и лицата от контролната група заложените в проучването лабораторни и образни изследвания (виж т. 6. Методи на изследване) са комбинирани и провеждани по време на предварително уговорени визити. За пациентите с БТМ образните изследвания са провеждани по време на планирана визита с цел хемотрансфузия. Лабораторните изследвания са провеждани непосредствено *преди хемотрансфузия*.

5. Документация и информационни източници

Всички пациенти получават регулярни хемотрансфузии в ЕЦКРА в интервал от две до пет седмици и провеждат желязохелатираща терапия според вида и тежестта на желязната свръхтовар. Информация за основното заболяване, съпътстващи усложнения и/или други заболявания, провежданото към момента трансфузионно и хелатиращо лечение, както и за резултатите от лабораторни и образни изследвания, вкл. документиращи желязната свръхтовар, са извлечени от медицинските досиета на участниците. Диагностичните процедури, лечението и проследяването на пациентите с БТМ се провежда от интердисциплинарен екип с опит в диагностиката и лечението на заболяването и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог/детски онкохематолог, кардиолог/детски кардиолог, ендокринолог/детски ендокринолог, гастроентеролог/детски гастроентеролог (хепатолог), генетик, психолог и социален работник. Алгоритъмът за проследяване е разработен от Работна група по таласемия към Българско медицинско сдружение по хематология (БМСХ).

В контролната група са включени лица, които към момента на изследването нямат лабораторни данни за анемиен синдром, нямат анамнестични данни за анемия, налагаща редовни кръвопреливания, и нямат данни за налично сърдечно-съдово заболяване. Контролната група е набрана измежду студенти по медицина и лекари, деца и познати на медицинския персонал в Клиниката по вътрешни болести и Клиниката по детска клинична хематология и онкология на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, приятели и колеги на докторанта, както и на базата на разпространена информация за проучването.

Чрез предварителен телефонен контакт или в личен разговор с участниците и/или родителите на непълнолетните лица е предоставена изчерпателна информация, свързана с дизайна на проучването, вида на предстоящите процедури, очакваните резултати и индивидуалните ползи,

както и за необходимата предварителна подготовка. Преди подписването на информирано съгласие и стартиране на диагностичните процедури, на всеки участник/родител на непълнолетен участник лично от изследователя отново е предоставена подробна информация както за цялостното проучване, така и за техническото изпълнение на всяко от предвидените изследвания.

Социодемографските, антропометрични и здравни данни на участниците в проучването са отразени в индивидуални карти.

Научната концепция на проучването е разгледана и одобрена от Комисия по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински университет – Варна с протокол № 101/24.03.2021 г.

Изследванията по проучването са финансирани с помощта на спечелен проект по Фонд „Наука“ № 20020/2020: *Влияние на оксидативния стрес върху ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор.*

6. Методи на изследване

Анкета. При всички участници е проведена анкета, изискваща отговор на следните въпроси: възраст, вредни навици, давност на трансфузионното лечение и вид на провежданото хелатиращо лечение, антихипертензивна терапия и симптоми на сърдечно-съдово заболяване.

Допълнително е събрана информация относно тютюнопушенето, вкл. давност, брой изпушени цигари дневно и преустановяване на тютюнопушенето.

Анамнеза, физикален преглед и антропометрични изследвания. Освен общ соматичен статус при всички участници е измерен ръст (см), тегло (кг) и е изчислен индекс на телесна маса (ИТМ) по формулата $ИТМ = \text{тегло (кг)} / \text{ръст (м)}^2$. Изчислен е и индекс на телесна повърхност (BSA) по формулата на Mosteller: $BSA (m^2) = (\text{ръст (см)} \times \text{тегло (кг)} / 3600)^{1/2}$. Ръстът и килограмите са измерени с електронен ръстомер модел SECA, а телесното тегло – с електронна теглилка по БДС. При всички участници е измерено артериално налягане по време на покой и в седнало положение, продължило няколко минути преди началото на процедурата. Използван е стандартен ръчен сфигмоманометър. Направени са по 3 измервания на всяка ръка с 1-2 минути интервал между тях. За референтна е приета по-високата средна стойност. Пулсовото налягане е изчислено по формулата $ПН (mmHg) = \text{систолично артериално налягане (САН)} (mmHg) - \text{диастолично}$

артериално налягане (ДАН) (mmHg). Изчисли се и средното артериално налягане (СрАН) по формулата $\text{СрАН (mmHg)} = \text{ДАН} + (\text{САН} - \text{ДАН})/3$.

Лабораторни изследвания. За провеждане на лабораторните изследвания е използвана венозна кръв, добита чрез венепункция на кубитална или друга периферна вена, след минимум 12 часа нощно гладуване. С цел едновременно извършване на лабораторните анализи, от кръвната проба е отделен серум, който е съхраняван във фризер на -20°C. Всички кръвни показатели са изследвани в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна и включват: *кръвна картина с диференциално броене (ПКК); липиден профил – общ холестерол (ОХ, ТС), LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди (ТГ, TG); CRP; серумен феритин, серумно желязо, тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК); малондиалдехид (МДА).*

В рамките на настоящото проучване са изследвани следните лабораторни и биохимични маркери и са приложени следните аналитични методи:

- *Кръвна картина с диференциално броене* (5-diff хематологичен анализатор Sysmex XN 1000): флуоресцентна поточна цитометрия с полупроводников лазер и хидродинамично фокусиране. Хематологичният анализатор прилага импедансен и оптичен метод при отчитане брой кръвни клетки, флуоресцентна флуоцитометрия със странична флуоресцентна светлина, предно и странично разсеяна светлина при диференциалното изброяване на левкоцитите и безцианиден колориметричен метод със *sodium lauryl sulphate* при измерване на хемоглобин
- *Общ холестерол* (биохимичен анализатор ADVIA 1800): тристъпна ензимна реакция със завършек на Триндлер
- *LDL-холестерол* (биохимичен анализатор ADVIA 1800): изчислен е по формулата на Friedewald's – $\text{LDL-холестерол} = \text{ОХ} - (\text{HDL-холестерол} + \text{ТГ}/2,2)$, при стойност на триглицеридите $< 4,5 \text{ mmol/l}$. Измерен с директен ензимен метод с елиминация/каталаза, при стойност на триглицеридите $> 4,5 \text{ mmol/l}$
- *HDL-холестерол* (биохимичен анализатор ADVIA 1800): директен ензимен метод с елиминация/каталаза
- *Триглицериди* (биохимичен анализатор ADVIA 1800): тристъпна ензимна реакция със завършек на Триндлер
- *Серумен феритин* (Анализатор – Roche Cobas 6000): електрохемилюминесцентен имуноанализ

- *Серумно желязо* (Биохимичен анализатор ADVIA 1800): колориметричен метод с Ferrozine
- *ТЖСК* (Биохимичен анализатор ADVIA 1800): директен метод с последователно освобождаване и поемане на желязо
- *МДА (ELISA)*: ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) с готов тест набор на фирма Bio-Techne-Novusbio. Тестът представлява конкурентен имуноанализ със следните аналитични характеристики: диапазон на количествено определяне (линейност) – 31.25–2000 ng/mL, чувствителност (Lower Limit of Detection) – 18.75 ng/mL, невъзпроизводимост в серия – CV <5.59% и невъзпроизводимост между серии – CV <5.19%, аналитична откриваемост в серум – % recovery – 92-110%.

Изчислени са следните индекси и съотношения:

- *рисков индекс на Castelli I* (Castelli risk index I, CRI-I) = TC/HDL-холестерол
- *рисков индекс на Castelli II* (Castelli risk index II, CRI-II) = LDL-холестерол/HDL-холестерол
- *плазмен атерогенен индекс* (Atherogenic index of plasma, AIP) = $\{(\log TG)/HDL\text{-холестерол}\}$
- *атерогенен коефициент* (Atherogenic coefficient, AtC) = $(TC - HDL\text{-холестерол})/HDL\text{-холестерол}$
- *non-HDL-холестерол (non-HDL)* = TC – HDL-холестерол

Изчисляването на AIP е осъществено с помощта на чешки онлайн калкулатор за атерогенен риск (*Dobiasova, Czech. Calculator of atherogenic risk. Available from: <http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip/calculator.php>*).

Инструментални изследвания

На всички участници в проучването се извърши ехографско изследване на двете общи каротидни артерии с ултразвуков апарат *Aloka Hitachi Prosound α7* чрез високочестотен линеарен трансдюсер. За целта на изследването пациентът е разположен в лежащо по гръб положение, с екстензия на шията и лека ротация на 30° контралатерално на изследваната област. Проведените измервания са извършени на 2 см проксимално от бифуркацията на общата каротидна артерия с цел визуализация на артерията в най-голямата ѝ ширина в надлъжен срез, като по този начин съдовата стена и ултразвуковият сигнал са перпендикулярни. Това осигурява възможност за точно проследяване на промяната в съдовия диаметър. След визуализация на артерията се включва функцията **echo-**

tracking от екрана за управление, при което се появяват два маркера, с чиято помощ се отбелязват границите на изследвания артериален съд. Маркерите се поставят на близката и далечната стена на артерията на границата между tunica media и tunica adventitia. Преди началото на изследването на пациента са поставени периферни електроди, с помощта на които на екрана се наблюдава симултантен ЕКГ запис и се отчита с точност началото на систолата и диастолата на сърдечната контракция. Необходимо е да се регистрират поне шест сърдечни цикъла, по време на които, при възможност, пациентът е задържал дишането си, което осигурява подобряване на качеството на образа. След това записът може да се преустанови. На екрана се визуализира графика на промените в диаметъра на съда по време на изследването. Получената информация се обработва за всички вълни и програмата изчислява средна стойност на показателите за артериална ригидност – β -stiffness индекс, arterial compliance (AC), pulse wave velocity β (PWV β), augmentation index (AIx) и pressure-strain elastic modulus (Ep). Необходимо е да се въведат и данните от предварително измерените систолно и диастолно артериално налягане. Показателите на артериална еластичност се изчисляват автоматично чрез математически алгоритми.

Ехографското изследване на каротидните артерии е извършено от докторанта след успешно завършен online курс „Carotid Ultrasound MasterClass“ през януари 2022 год. с преподавател Prof. Dr. Thomas Binder. През 2020 год. докторантът има проведен курс и по доплерова сонография в УМБАЛ „Св. Марина“ с ръководител доц. д-р Чавдар Бъчваров, д.м.

7. Статистически методи за обработка и анализ на резултатите

Данните са обработени чрез специализиран статистически пакет за персонален компютър SPSS Windows, версия 25. Графичното изобразяване е извършено с Excel.

Използвани са следните статистически методики:

Дескриптивен анализ: Този метод включва честотен анализ (представяне с брой и процент), кростабулация, изчисление на средни стойности и размах. Чрез честотния анализ се определя честотата на всяка стойност на изследваните променливи, които са представени с брой и процент. Кростабулацията позволи да се изследва връзката между повече от две променливи, които представят честотата на комбинирани признаци. Средните стойности и размахът се изчислени, за да се определят централните тенденции и разпределението на данните.

Посредством Колмогоров-Смирнов (K-S) теста бе проверена нормалността на разпределението на данните.

Графичен анализ: този метод е използван за визуално представяне на резултатите чрез графики и диаграми.

Непараметрични методи: χ^2 (хи-квадрат). Тестът е използван за проверка на връзката между две категорийни променливи.

Параметрични методи

- *Корелационен анализ по методите на Спирман и Пиърсън.* Този анализ е използван за анализ на връзките между данните. Корелация по Пиърсън се използва за установяване на връзка между числови данни и оценка на линейните връзки между две непрекъснати променливи. Корелация по Спирман анализира ранговете на стойностите на променливите и изчислява корелационен коефициент, който показва степента на монотонна връзка между тях. Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратнопропорционална връзка и между 0 и +1 при права. Оценката на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:
 - Ако r е под 0,30 – слаба корелация
 - Ако r е между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
 - Ако r е между 0,50 и 0,70 – значителна корелация
 - Ако r е между 0,70 и 0,90 – силна корелация
 - Ако r е над 0,90 – много силна корелация
- *АНОВА (Анализ на дисперсия):* Методът Анализ на дисперсия (ANOVA) е приложен за сравнение на средните стойности на оперативно време и затваряне на оперативната рана при пациенти с различни заболявания. Този анализ позволи да се установи между кои групи съществуват статистически значими разлики.
- *Independent t-test* е използван за сравнение. Този статистически метод позволи на изследователя да установи дали средните сравнявани резултати се различават статистически значимо.

Всички тестове са тълкувани като статистически значими при ниво на значимост $p \leq 0.05$.

IV. Резултати и обсъждане

1. Обща характеристика на участниците в проучването

Настоящото изследване включва общо 78 участници, от които 38 деца и млади възрастни с БТМ и 40 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст.

Преди провеждане на целевите анализи пациентите и здравите контроли са съпоставени спрямо техните демографски и антропометрични показатели, статус на тютюнопушене, вид на хелатираща терапия и проведена спленектомия.

1.1. Демографска и антропометрична характеристика на участниците

На Табл. 1 са представени демографски и антропометрични данни на пациентите и здравите контроли в проучването. За съпоставка на половото разпределение е използван тестът хи-квадрат (Chi-square test), а за останалите параметри – т-тест за независими извадки (independent samples t-test).

Табл. 1. Демографски и антропометрични показатели на участниците в проучването

Показател	Пациенти с БТМ N=38	Здрави контроли N=40	p-value
Възраст (год.)	25.0±10.8	23.1±11.0	p=0.449
Пол – жени	53%	49%	
Ръст (см)	160.1±16.1	164.84±17.8	p=0.230
Тегло (кг)	54.2±16.4	55.8±17.4	p=0.683
BSA (m ²)	1.54±0.29	1.59±0.35	p=0.509
BMI	20.6±3.55	19.9±3.23	p=0.383

Анализът на резултатите показва, че между пациентите и здравите контроли не се установява значима разлика по отношение на възраст (p=0.449), пол, ръст (p=0.230), тегло (p=0.683), BSA (p=0.509) и ИТМ (p=0.383).

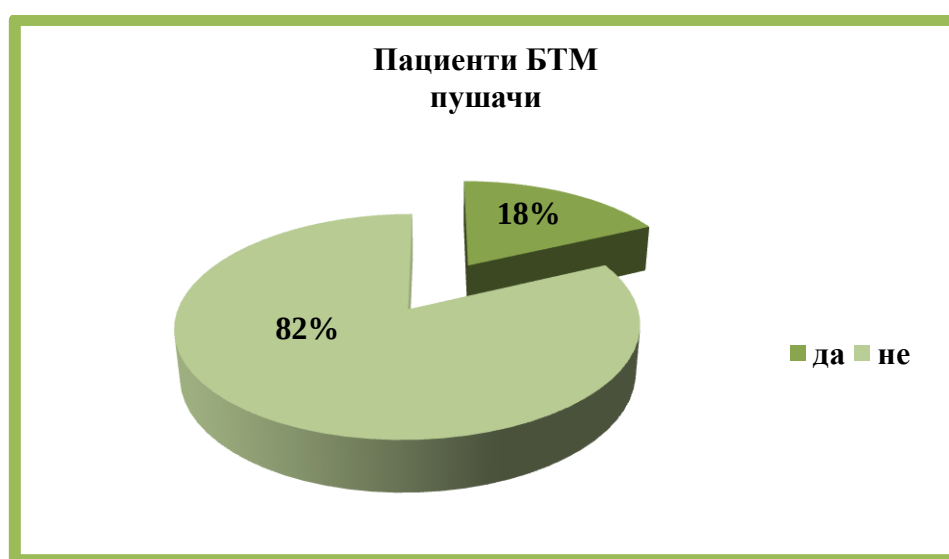
Обсъждане:

В проучвания, проведени от *Kremastinos et al.* през 2006 год. и *Kostopoulou et al.* през 2014 год. сред пациенти с БТМ на възраст, сходна с тази на изследваната от нас популация, е установен BSA значително по-малка сред пациентите в сравнение със здравите контроли. Изоставането в растежа и по-малката телесна повърхност авторите обясняват с хроничната анемия. В миналото ниският ръст при деца с БТМ варира между 30% и 60% и причина за това е не само анемичният синдром, но и железният

сврхтовар и последващата увреда на ендокринните жлези (DeSanctis, 2013; Farmakis, 2022). Като допринасящи фактори за нисък ръст при пациентите с БТМ се добавят и хипотиреоидизъм, хипогонадизъм, дефицит на растежен хормон, дефицит на цинк, хронично чернодробно заболяване, психосоциален стрес и др. (Skordis, 2011). В наши дни придържането към протоколите за хемотрансфузионно и оптимално хелатиращо лечение е намалило значително риска от нисък ръст, респ. от по-малка телесна повърхност сред пациентите с БТМ. На тях се дължи и подобреният ендокринен статус при децата в сравнение с предходните години (Farmakis, 2022). В нашето проучване липсва статистически значима разлика между BSA при пациенти и здрави контроли ($p=0.509$). Ние приемаме, че това се дължи на разкриването на ЕЦКРА в нашата болница, предоставящ възможността за прилагане както на оптимално трансфузионно и хелатиращо лечение, така и на мултидисциплинарен подход за ранна диагностика и проследяване на очакваните усложнения на БТМ.

1.2. Характеристика на участниците по отношение на тютюнопушене

При изследване на статуса на тютюнопушене се установи, че пушачите в групата на пациентите са 7 (18%), а в контролната група 6 (15%). Относителният дял на пушачите в съответните групи е представен на *Фиг. 1* и *Фиг. 2*. Значимостта на разликите оценихме с непараметричния анализ кростабулация и хи-квадрат, който показва липса на значимост ($X^2= 0.164$; $p= 0.685$).



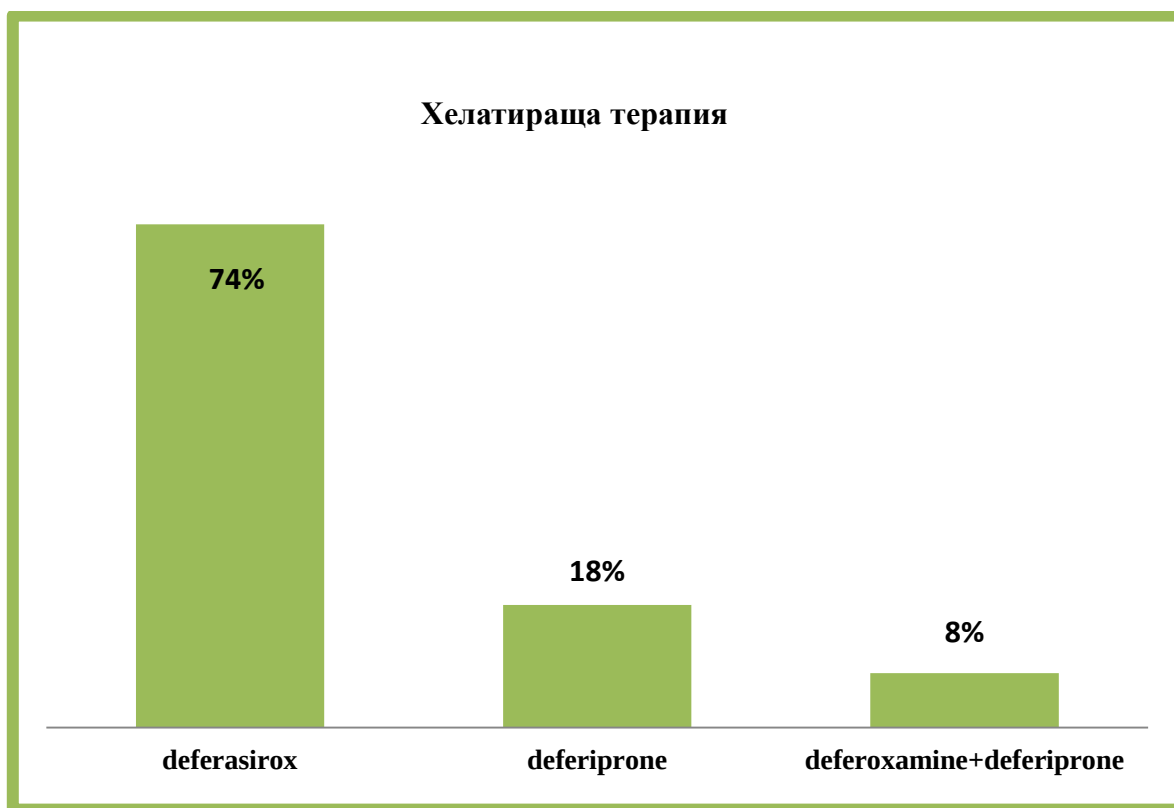
Фиг. 1. Относителен дял на пушачите сред пациентите с БТМ



Фиг. 2. Относителен дял на пушачите сред здравите контроли

1.3. Характеристика на пациентите спрямо вида на хелатиращата терапия

По време на изследването всички пациенти са получавали хелатираща терапия, съответно *deferasirox* – 28 пациенти (74%), *deferiprone* – 7 пациенти (18%) и комбинирана терапия *deferasirox* и *deferiprone* – 3 пациенти (8%). На Фиг. 3 е представен относителният дял на пациентите според вида на хелатиращата терапия.



Фиг. 3. Относителен дял на пациентите според вида на хелатиращата терапия

1.4. Характеристика на пациентите спрямо проведена спленектомия

В изследваната от нас група 13 (34%) от пациентите са преживели спленектомия по индикации, свързани с основното заболяване. На Фиг. 4 е представен относителният дял на спленектомираните пациенти.



Фиг. 4. Относителен дял на пациентите, преживели спленектомия

2. Сравнителен анализ на получените резултати при пациентите с БТМ и контролната група

2.1. Сравнителен анализ и обсъждане на хемодинамичните показатели

Резултати към задача 1: Да се извърши сравнителна оценка на някои изходни хемодинамични показатели – сърдечна честота (СЧ), артериално налягане (АН) и пулсово налягане (ПН) при деца и млади възрастни с БТМ и здрави контроли.

На Табл. 2 са представени хемодинамичните показатели на пациентите и здравите контроли в проучването.

Табл. 2. Хемодинамични показатели на участниците в проучването

Показател	Пациенти с БТМ ср. стойност $\pm$ SD	Здрави контроли ср. стойност $\pm$ SD	p-value
САН (mmHg)	106.18 $\pm$ 10.4	102.56 $\pm$ 11.17	p=0.147
ДАН (mmHg)	69.0 $\pm$ 7.9	65.5 $\pm$ 7.23	p=0.044
СрАН (mmHg)	81.3 $\pm$ 8.26	77.7 $\pm$ 7.96	p=0.05
СЧ (уд/мин)	87.4 $\pm$ 16.9	70.2 $\pm$ 11.8	p=0.0001
ПН (mmHg)	37,9 $\pm$ 6,38	37,0 $\pm$ 7,49	p=0.586

При изследване на хемодинамичните показатели при пациентите с БТМ и здравите контроли са установени следните стойности:

- **САН:** средната стойност на систолното АН при пациентите с БТМ е 106.18 $\pm$ 10.4 mmHg, докато при здравите контроли е 102.56 $\pm$ 11.17 mmHg, като разликата не е статистически значима, p=0.147

- **ДАН:** средната стойност на диастолното АН при пациентите с БТМ е 69.0 ± 7.9 mmHg, докато при здравите контроли е 65.5 ± 7.23 mmHg, като разликата е значима, **p=0.044**
- **СрАН:** в групата на пациентите с БТМ средното АН е 81.3 ± 8.26 mmHg, докато в групата на здравите контроли е 77.7 ± 7.96 mmHg, като разликата е статистически значима, **p=0.05**
- **СЧ:** средната сърдечна честота при пациентите с БТМ е 87.4 ± 16.9 уд./мин, докато при здравите контроли е 70.2 ± 11.8 уд./мин, като разликата е сигнификантна, **p=0.0001**
- **ПН:** при пациентите с БТМ средното пулсово налягане е $37,9 \pm 6,38$ mmHg, а при здравите контроли $37,0 \pm 7,49$ mmHg, като разликата не е значима, **p=0.586**.

Анализът на получените резултати показва, че между пациентите и здравите контроли не се установява статистически значима разлика по отношение на САН ($p=0.147$) и ПН ($p=0.586$). Статистически значима разлика се установи по отношение на ДАН ($p=0.044$), СрАН ($p=0.05$) и СЧ ($p=0.0001$).

Обсъждане:

По-високата сърдечна честота при пациентите в сравнение със здравите контроли е очакван резултат. Хроничната анемия и намалената доставка на кислород до тъканите при БТМ се компенсира чрез увеличаването на сърдечния дебит чрез увеличаване на сърдечната честота и нарастване на ударния обем. Това определя БТМ като високодебитно състояние и повечето автори откриват по-висока сърдечна честота при пациентите в сравнение със здравите контроли (*Metivier, 2000*). В различните проучвания се наблюдават вариации в стойностите на сърдечната честота, което може да се обясни с редица фактори, които ѝ оказват влияние, като нивото на хемоглобина, възрастта на пациентите и емоционалното състояние по време на прегледа. *Aessoposs et al.* през 2004 г. изследва група от 202 пациенти на възраст $27,3 \pm 6,3$ год. и сравнява сърдечната им честота спрямо здрави контроли на възраст $26,0 \pm 5,2$ год. Установява значително по-висока СЧ при пациентите 84 ± 12 уд./мин спрямо здравите 77 ± 12 уд./мин ($p=0,001$).

При сравнение със здрави контроли образните изследвания при БТМ демонстрират по-големи сърдечни размери и ударни обеми, както и по-висока СЧ, което се асоциира с по-голям метаболитен разход. Повишеният метаболизъм в покой при тези пациенти също е източник на оксидативен

стрес, независим от генерираните свободни радикали от желязния свръхтовар (Wood, 2009).

Две български изследвания сред пациенти с БТМ, първото на М. Димова от 2017 год. сред възрастни пациенти и второто на К. Ганева от 2023 год. сред деца, също не откриват статистически значима разлика между САН при пациенти и здрави контроли.

По отношение на СрАН нашите резултати са подобни на тези на доц. д-р М. Димова, която съобщава СрАН при пациенти $96,07 \pm 11,62$ mmHg и СрАН при здрави контроли – $86,29 \pm 9,77$ mmHg ($p=0,01$). Средната възраст на изследваната от нея група е подобна на нашата група пациенти.

По отношение на ДАН ($p=0,04$) и СрАН ($p=0,05$) открихме статистически значима разлика между двете групи. Получените от нас резултати са подобни на публикуваните от Kostapoulou et al. през 2014 год. и Bosi et al. през 2003 год.

2.2. Сравнителен анализ и обсъждане на лабораторните хематологични показатели

Резултати към задача 2: Да се извърши сравнителна оценка на някои хематологични параметри (Hb, Ery и Hct) и показатели за желязен свръхтовар (серумен феритин) при деца и млади възрастни с БТМ и здрави контроли.

На Табл. 3 са представени хематологичните показатели на пациентите и здравите контроли в проучването.

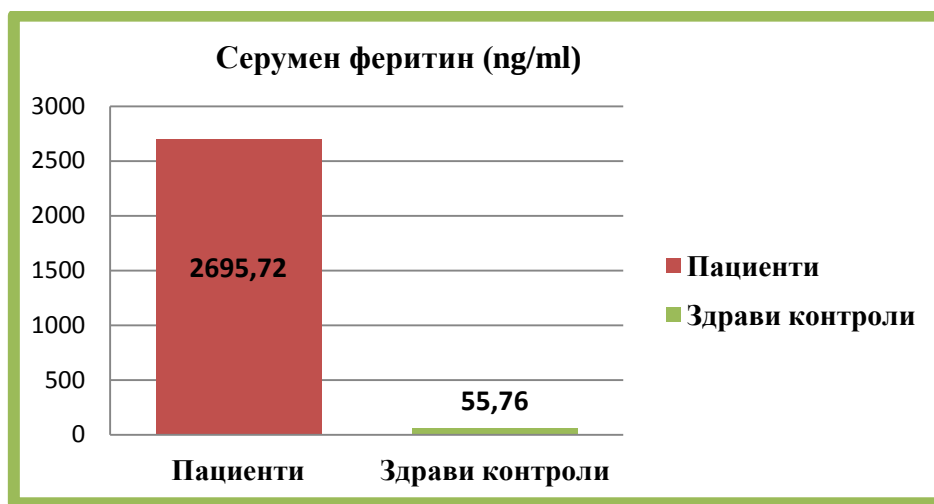
Табл. 3. Лабораторни показатели на участниците в проучването

Показател	Пациенти с БТМ N=38	Здрави контроли N=40	p-value
Hb (g/L)	$92,4 \pm 10,6$	$136,1 \pm 11,3$	p=0.0001
Ery ($10^{12}/L$)	$3,44 \pm 0,45$	$4,81 \pm 0,52$	p=0.0001
Hct	$0,28 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,03$	p=0.0001
Серумно желязо (umol/L)	$38,20 \pm 10,71$	$15,56 \pm 5,35$	p=0.0001
ТЖСК (umol/L)	$64,95 \pm 30,83$	$55,55 \pm 8,08$	p=0.009
Серумен феритин (ng/ml)	$2695,72 \pm 2303$	$55,76 \pm 50,22$	p=0.0001

Анализът на хематологичните показатели показва, че между пациентите и здравите контроли се установява статистически значима разлика по отношение на всички изследвани параметри. Очаквано при пациентите с БТМ средните стойности на Hb, Ery и Hct са по-ниски ($p=0.0001$), а тези на серумно желязо и серумен феритин по-високи ($p=0.0001$).

Обсъждане:

В групата на пациентите с БТМ средните стойности на серумния феритин са $2695,72 \pm 2303$ ng/ml, а при здравите контроли – $55,76 \pm 50,22$ ng/ml, като разликата е сигнификантна ($p=0.0001$) (Фиг. 5).



Фиг. 5. Средни стойности на серумен феритин в изследваните групи

Получените от нас резултати са съвместими с тези от други проучвания, в които авторите оценяват тези стойности като рискови за развитие на сърдечно-съдови усложнения (Mishra, 2013; Bhalodiya, 2023; Krittayaphong, 2018; Forni, 2023).

Olivieri et al. през 1994 год. демонстрират в проведено от тях проучване, че стойности на феритина под 2500 ng/ml предполагат отлична прогноза и преживяемост при пациенти с БТМ, които приемат редовно адекватна желязохелатираща терапия, нямат данни за сърдечно заболяване и се придържат към редовен хемотранфузионен режим. Telfer et al. през 2000 год. публикуват проучване, в което проследяват пациенти за период от 13,6 години и доказват, че стойности на феритин под 1500 ng/ml са свързани с по-малко усложнения в дългосрочен план. Nahalis et al. през 2009 год. изследват 36 пациенти с БТМ и установяват, че след период на проследяване от 12 години нивата на феритин над 2800 ng/ml и LVEF <60% са независимо свързани със смъртност от ССС заболявания. Десет години по-късно колективът на Derchi et al. определя, че стойности на феритина над 3000 ng/ml са свързани с по-висок риск от сърдечни заболявания.

През 2021 г. Kampridis et al. провеждат проучване при пациенти с БТМ, оценяващо стойностите на феритина и резултатите от ехокардиографското и МРТ изследване по отношение на преживяемостта за 10-годишен период. Изследователите установяват, че при пациенти с МРТ T2* <20 ms, феритин

над 2000 ng/ml и TR Vmax >2,8 m/s се наблюдава по-лоша дългосрочна преживяемост. Авторите правят заключението, че с цел подобряване на общата преживяемост и намаляване на хоспитализациите и смъртността от ССС при пациентите с БТМ е необходимо да се поддържат долни граници на феритин под 1700 ng/ml и на MPT T2* над 34 ms.

Имайки предвид основните фактори, определящи по-високите феритинови нива при пациенти с ТЗБТ (честота на хемотрансфузии, вид на хелатиращия медикамент и придържане към хелатиращото лечение) (Farmakis, 2022), ние приемаме, че при нашите пациенти основната причина за по-високия феритин е ниската степен на придържане към назначената хелатираща терапия. Недобрият медикаментозен комплайънс при пациенти с хронични заболявания, вкл. с БТМ, е всеизвестен факт и е представян в много публикации. При част от тях се подчертава, че лошият комплайънс се наблюдава по-често при пациенти в тийнейджърска и млада възраст, което съвпада със средната възраст в нашата пациентска група (25.0±10.8 г.) (Mohamed, 2022; Калева, 2015; WHO, 2003; Eziefula, 2022).

2.3. Сравнителен анализ и обсъждане на липидния профил при пациентите с БТМ и контролната група

Резултати към задача 3: Да се анализират показателите на липидна обмяна (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди) и някои атерогенни индекси като маркери за сърдечно-съдов риск при пациенти с БТМ и да се сравнят с тези при здрави контроли.

На Табл. 4 са представени показателите на липидния профил при пациентите и здравите контроли в проучването.

Табл. 4. Липиден профил на участниците в проучването

Показател	Референтни стойности	Пациенти с БТМ	Здрави контроли	p-value
Общ холестерол (mmol/l)	<5,2 mmol/l	3,164±0,83	3,94±0,77	p=0.0001
LDL-холестерол (mmol/l)	<3,36 mmol/l	1,60±0,70	2,11±0,69	p=0.0002
HDL – холестерол (mmol/l)	М > 1,02 mmol/l Ж > 1,29 mmol/l	0,93±0,35	1,50±0,37	p=0.0001
Триглицериди (mmol/l)	<1,7 mmol/l	1,36±0,66	0,68±0,22	p=0.0001

При изследване на липидния профил получихме следните резултати:

- **Общ холестерол:** в групата на пациентите с БТМ средната стойност на общия холестерол е 3,16±0,83 срещу 3,94±0,77 в групата на здравите контроли, като разликата е сигнификантна, **p=0.0001**

- **LDL-холестерол:** в групата на пациентите с БТМ средната стойност на LDL-холестерола е $1,60 \pm 0,70$ срещу $2,11 \pm 0,69$ в групата на здравите контроли, като разликата е сигнификантна, **$p=0.0002$**
- **HDL-холестерол:** в групата на пациентите с БТМ средната стойност на HDL-холестерола е $0,93 \pm 0,35$ срещу $1,50 \pm 0,37$ в групата на здравите контроли, като разликата е сигнификантна, **$p=0.0001$**
- **Триглицериди:** в групата на пациентите с БТМ средната стойност на триглицеридите е $1,36 \pm 0,66$ срещу $0,68 \pm 0,22$, като разликата е сигнификантна, **$p=0.0001$** .

Анализът на получените от нас резултати показва, че при пациентите с БТМ средните стойности на общ холестерол, LDL-холестерол и триглицериди са в референтни граници, докато средната стойност на HDL-холестерол ($0,93 \pm 0,35$) е по-ниска и за двата пола (>1.02 при мъже и >1.29 при жени). В групата на здравите контроли всички изследвани показатели са в границите на нормата. При сравняване обаче на средните стойности между пациентската и контролната група се установяват статистически значими разлики при всички изследвани параметри. При пациентите с БТМ стойностите на общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол са по-ниски, а стойностите на триглицеридите по-високи.

Обсъждане:

Нашите резултати са съвместими с резултатите, получени от много други автори в световен мащаб, и потвърждават направените от тях заключения за по-ниски липидни нива при пациентите с БТМ.

Maioli et al. от Италия са едни от първите колективи, които проучват липидния профил при 70 пациенти с БТМ и подобно на нас, съобщават за по-нисък общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол и по-високи плазмени концентрации на триглицериди при пациенти с БТМ в сравнение със здрави контроли. Те публикуват своите данни през 1997 г. и правят предположението, че тези разлики биха могли да се дължат както на високия железен свръхтовар, така и на вероятно съпътстващи чернодробни и хормонални увреди при пациентите с БТМ. Няколко години по-късно *Chrysohoou et al.* провеждат проучване на липиден профил при 192 пациенти с БТМ, провеждащи лечение в един от най-големите таласемични центрове в Атина. Осемдесет и осем от пациентите са били мъже на средна възраст 25 ± 6 години, а останалите 104 – жени на средна възраст 26 ± 6 години. За сравнителен анализ са използвани резултатите от проведено през същата година проучване АТТИСА, оценяващо липидния

профил на съответстващи по възраст здрави мъже и жени в област Атика, Гърция (*Panagiotakos, 2004*). Изследователите са установили, че при по-голямата част от пациентите с БТМ нивата на изследваните липиди и липопротеини са били в нормални граници и значително по-ниски в сравнение с общата популация на същата възраст. Най-ниски нива са намерени при изследване на HDL-холестерола, достигащи при 42% от мъжете и при 29% от жените с БТМ под 0,77 mmol/l (30 md/dl). Изхождайки от правилото, че рискът от миокарден инфаркт е по-висок при индивиди с ниски нива на HDL-холестерол, авторите препоръчват съотношението общ към HDL-холестерол да бъде използвано като прогностичен фактор за бъдещи сърдечно-съдови събития при пациенти с БТМ. В подкрепа на направената препоръка авторите цитират и твърдението на други автори, че дори индивиди с нормални нива на общ холестерол са изложени на висок риск от развитие на миокарден инфаркт, ако нивата на HDL-холестерола са ниски (*Franceschini, 2001; Panagiotakos, 2004*).

През 2010 год. *Haghpanah et al.* изследват липидния профил на пациенти с БТМ и БТИ в Южен Иран и ги сравняват със здрави контроли. Средните серумни концентрации на триглицеридите са били по-високи в групата на пациентите с таласемия в сравнение с групата на здравите контроли, но разликата не е била сигнификантна ($p=0,091$). Сигнификантна разлика между двете изследвани групи е открита при сравняване на серумните концентрации на общия и LDL-холестерол ($p<0,001$) и несигнификантна – при сравняване на серумните концентрации на HDL-холестерол.

Две години по-късно *Vefic Arica et al.* провеждат същото по дизайн проучване сред 62 турски пациенти с БТМ на възраст 5-15 год. и установяват по-ниски нива на общ холестерол, HDL-холестерол и LDL-холестерол и по-високи на триглицериди при пациентите в сравнение със здравите контроли. Тези резултати са напълно аналогични с получените в проведеното от нас изследване, както и с резултатите на *Sherief et al.* от Египет (2017 г.) и *Mashaali et al.* (2014 г.) в Ирак.

За по-високи нива на триглицериди при пациенти с БТМ съобщават *Hartman et al.* от Израел за деца и подрастващи (2002 г.) и *Richi et al.* от Италия за възрастни (2009 г.). За разлика от тях, в проучване на *Amendola et al.* в Италия (2007 г.) нивата на триглицеридите в двете изследвани групи са почти еднакви.

През 2020 год. *Setoodeh et al.* провеждат проучване на влиянието на оксидативния стрес, желязната свръхтовар и инсулиновата резистентност върху липидния профил сред 48 пациенти от Иран с БТМ на възраст 21.8 ± 6.4 год., като ги сравняват със здрави контроли на възраст 24.1 ± 5.0 год. Подобно на получените от нас резултати, изследователите установяват сигнификантно по-високи нива на триглицериди и значително по-ниски на общия холестерол, HDL- и LDL-холестерола при пациентите с БТМ в сравнение със здравите контроли ($p < 0,001$). Тези резултати са в съгласие и с много други проучвания от Средиземноморския басейн, вкл. тези на *Ragab et al.* (2014 г.) и *Ibrahim et al.* (2020 г.) от Египет и *Boudrahem-Addour et al.* от Алжир (2014 г.). В проучването на *Setoodeh et al.* 49% от пациентите са имали стойности на HDL-холестерол под 30 mg/dl ($= 0,77$ mmol/l) и нито един от участниците в групата на здравите контроли.

Проучване на *AlSaadi et al.* от 2022 год. изследва липидния профил на 62 пациенти на възраст между 6 мес. и 15 години с БТМ от Ирак, като прави сравнение със 65 съответни по възраст здрави контроли. Подобно на нашето проучване, при по-голяма част от пациентите те регистрират по-ниски стойности на HDL-холестерол в сравнение с контролите и го обясняват с активиран от макрофагите ексцесивен клирънс. По отношение на другите липидни показатели установяват незначително повишени нива на общия и LDL-холестерол в групата на пациентите, което не съответства на нашите данни.

По-ниски стойности на HDL-холестерол са публикували и *Daswanii et al.* през 2021 год., изследвайки липидния профил на 100 пациенти с БТМ в Индия на възраст 1-18 год. Те съобщават и за значително по-ниски стойности на общия холестерол и по-високи на триглицеридите при пациентите в сравнение със здравите контроли, което също е в съгласие с получените в нашето изследване резултати. По отношение обаче на LDL-холестерола, който в нашето проучване е със значително по-ниски нива при пациентите с БТМ, те не откриват съществена разлика при сравняване на двете изследвани групи.

От нашето проучване можем да заключим, че при изследване на липидния профил при деца и млади възрастни с БТМ се установява дислипидемия, проявяваща се в повечето случаи като триглицеридемия и хипохолестеролемия. Получените резултати не се различават от тези, съобщавани в литературата, и имайки предвид тяхната доказана връзка с развитие на сърдечно-съдови заболявания, ние приемаме, че при нашите пациенти има повишен риск от преждевременно настъпване на сърдечни и

съдови усложнения. Направеното заключение подкрепяме и с установените много ниски нива на HDL-холестерол, които по литературни данни са независим прогностичен фактор за сърдечно-съдов риск. Имайки предвид гореизложените факти и с цел ранно откриване и предотвратяване на атерогенни сърдечно-съдови усложнения, ние препоръчваме при пациентите с трансфузионнозависима бета-таласемия (ТЗБТ) да се провежда скриниращо изследване на липиден профил след навършване на 5-годишна възраст.

2.4. Сравнителен анализ и обсъждане на липидните индекси при пациентите с БТМ и контролната група

Резултати към задача 3: *Да се анализират показателите на липидна обмяна (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди) и някои атерогенни индекси като маркери за сърдечно-съдов риск при пациенти с БТМ и да се сравнят с тези при здрави контроли.*

На Табл. 5 са представени липидните индекси на пациентите и здравите контроли в проучването.

Табл. 5. Липидни индекси на участниците в проучването

Показател	Референтни стойности	Пациенти с БТМ	Здрави контроли	p-value
Castelli Risk Index I (CRI-I)	<3,0	3.64±1.19	2,75±0.74	p=0.0001
Castelli Risk Index II (CRI-II)	<3,3	1.85±0,91	1.51±0.66	p=0.072
Atherogenic index of plasma (AIP)*	(-0,3 до 0.1)	0.17±0.30	-0,34±0.19	p=0.0001
Atherogenic coefficient (AtC)	<3.0	2.62±1.20	2.45±0.73	p=0.43
non-HDL (mmol/l)	<3,37	2.23±0.78	2.41±0.69	p=0.313

*AIP > 0,24 – висок риск; 0,1-0,24 – среден риск; -0,3-0,1 – нисък риск

При изследване на липидните индекси получихме следните резултати:

- **Castelli risk index I (CRI-I):** при сравнението на средните стойности на CRI-I при пациентите с БТМ (3.64±1.19) и здравите контроли (2,75±0.74) се установи статистически значима разлика, **p=0.0001**
- **Castelli risk index II (CRI-II):** при сравнението на средните стойности на CRI-II при пациентите с БТМ (1.85±0,91) и здравите контроли (1.51±0.66) не се установи статистически значима разлика, p=0.072
- **Atherogenic index of plasma (AIP):** при сравнението на средните стойности на AIP при пациенти с БТМ (0.17±0.30) и здравите

контроли ($-0,34 \pm 0.19$) се установи статистически значима разлика, **$p=0.0001$**

- **Atherogenic coefficient (AtC):** при сравнението на средните стойности на AtC при пациентите с БТМ (2.62 ± 1.20) и здравите контроли (2.45 ± 0.73) не се установи статистически значима разлика, $p=0.43$
- **non-HDL-холестерол:** при сравнението на средните стойности на non-HDL-холестерол при пациентите с БТМ (2.32 ± 0.78) и здравите контроли (2.41 ± 0.69) не се установи статистически значима разлика, $p=0.31$.

Анализът на получените от нас резултати показва, че средните стойности на CRI-I, CRI-II, AIP и AtC са по-високи от тези при здравите контроли, но само при CRI-I и AIP се установява сигнификантност, **$p=0,0001$** . Нашите данни не се различават от резултатите, публикувани от други проучвания за деца и млади възрастни с БТМ, които са все още много малко на брой.

Обсъждане:

През 2004 г. *Chrysohoou et al.* от Гърция публикуват резултати от многогодишно проучване върху липидния профил при възрастни пациенти с БТМ. Те са наблюдавали, че 39% от мъжете и 30% от жените с БТМ с нива на общ холестерол под $5,17 \text{ mmol/l}$ и на HDL-холестерол под $0,90 \text{ mmol/l}$ за мъже и под $1,16 \text{ mmol/l}$ за жени, са имали съотношение на TC/HDL (CRI-I) по-високо от нормалната стойност, която е 3,5. При сравняване на тези резултати с резултатите, получени от проучването АТТИСА при здрави възрастни, се установява, че само 19% от мъжете и 12% от жените с нормални нива на общ холестерол са имали и ниски нива на HDL-холестерол (*Panagiotakos, 2004*). Имайки предвид много по-ниския дял на здравите контроли с нисък HDL-холестерол, авторите правят заключението, че пациентите с БТМ имат много по-висок риск от развитие на коронарна болест. От друга страна, във връзка с проучването АТТИСА те подчертават и значението на TC/HDL (CRI-I) при оценката на липидния статус и за предотвратяване на атеросклеротично заболяване на популационно ниво.

През 2015 г. *Ashar et al.* изследват липидния профил при 36 пациенти с хомозиготна БТМ на средна възраст 12 год. (от 5 до 24-годишна възраст), от които 17 мъже и 19 жени. При 36,1% от пациентите са регистрирани високи стойности на триглицериди и значително по-ниски стойности на HDL- ($0,98 \pm 0,51$) и LDL-холестерол ($2,35 \pm 1,22 \text{ mmol/L}$). Средните стойности на съотношението TC/HDL-C (CRI-I) е 5,7 при норма <3.5 .

Получените от нас резултати са подобни на съобщените от *Ashar et al.*, като средната стойност на CRI-I не е толкова висока и почти се доближава до нормата.

Три години по-късно *Nasir et al.* (2018 г.) провеждат проучване на липидния профил и липидните индекси при деца с БТМ в Индонезия, като търсят корелации между нивата на витамин Д и показателите на липидния метаболизъм. В сравнение със здравите контроли пациентите с БТМ са имали по-ниски средни стойности на HDL-холестерол и по-високи стойности на съотношението TC/HDL-C (CRI-I) = 4,4.

В проучване на *Ray et al.* (2022 г.) е направен сравнителен анализ на липидния профил и атерогенните липидни индекси при деца с трансфузионно-зависима таласемия и здрави контроли. Изследваната група е включвала 72 пациенти с БТМ на възраст между 3 и 14 години и 83 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст. Изследван е липидният профил и са изчислени следните липидни индекси: AIP, CRI-I, CRI-II и AtC. Изследователите са установили, че в сравнение с контролната група, средните нива на LDL-, HDL- и общия холестерол са били значително по-ниски в групата на децата с БТМ ($p < 0,001$), а нивата на триглицеридите и липидните индекси значително по-високи ($p < 0,001$). Публикуваните от тях резултати съвпадат напълно с резултатите, получени в нашето изследване. Средната стойност на AIP в изследваната от *Ray et al.* пациентска група е $0,57 \pm 0,25$, което е доста висока стойност и съответства на висок риск според *Dobiasova et al.* (2011 г.) и приетите референтни стойности за възрастни пациенти ($AIP > 0,24$). Авторите съобщават, че не са успели да намерят референтни стойности за педиатричната популация, но въпреки това правят заключението, че получените от тях високи стойности на AIP могат да се свържат с по-висок риск от атеросклероза в тази група. В ранни проучвания различни изследователски колективи също установяват по-високи стойности на AIP при деца с ТЗБТМ и сравнявайки ги със стойностите при здрави деца, подчертават техния висок рисков потенциал за развитие на сърдечно-съдови заболявания (*Sherief, 2017; Nasir, 2018*).

Според *Bersot et al.* при пациенти с БТМ и ниски нива на HDL-холестерол, които се определят като рискови за сърдечно-съдови заболявания, преценката дали подлежат на медикаментозно лечение или на промяна в начина на живот следва да се прави не на базата на отделни липидни параметри, а на база стойностите на съотношението TC/HDL (CRI-I). Според авторите това съотношение е по-добър предиктор на риск от коронарна болест в сравнение с абсолютните стойности на HDL- и LDL-

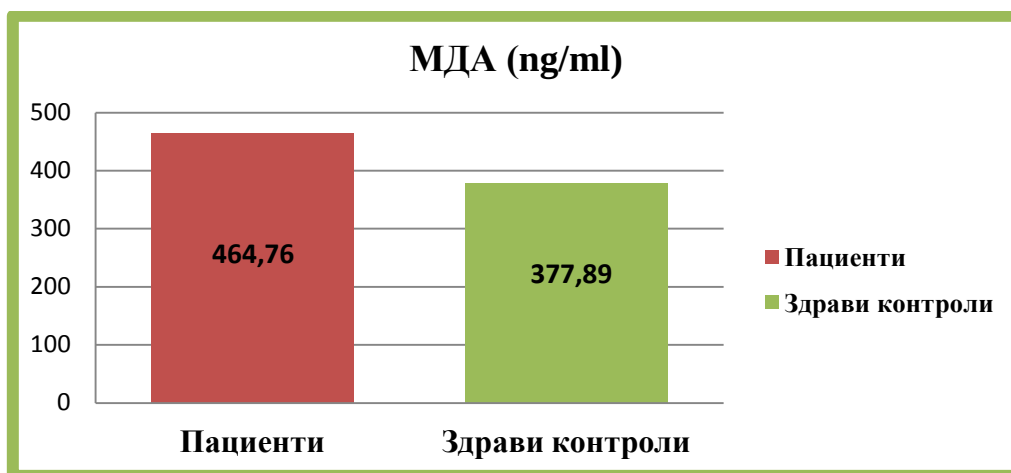
холестерол и чрез него могат да бъдат идентифицирани много повече рискови пациенти.

В проведеното от нас проучване средните стойности на AIP при пациентите с БТМ са 0.17 ± 0.30 , които са значително по-високи от получените при здрави контроли ($p=0.0001$) и съответстват на среден риск за развитие на ССЗ. Значително по-високи в сравнение със здравите контроли са и средните стойности на CRI-I ($p=0.0001$). Тези резултати потвърждават направеното в предхождания раздел заключение, че пациентите с БТМ имат повишен риск от коронарни инциденти и ни дават основание да предложим тяхното включване към панела с липидни показатели, скриниращи риска от ССЗ след навършване на 5-годишна възраст.

2.5. Сравнителен анализ и обсъждане на стойностите на малондиалдехид при пациентите с БТМ и контролната група

Резултати към задача 4: Да се определят серумните концентрации на МДА при пациенти с БТМ и да се сравнят с тези на здрави контроли.

На Фиг. 6 са представени средните стойности на МДА на пациентите и здравите контроли в проучването.



Фиг. 6. Средни стойности на МДА при пациенти с БТМ и здрави контроли

Анализът на получените от нас резултати показва, че средната стойност на МДА в групата на пациентите е $464,76 \pm 395,56$ ng/ml, докато при здравите контроли средната стойност е $377,89 \pm 342,15$ ng/ml, като разликата е несигнификантна, $p=0,302$.

Обсъждане:

Средната стойност на МДА при пациентите с БТМ в нашето проучване е по-висока в сравнение със здравите контроли, но за разлика от по-голямата част от изследванията на други автори не се открива

сигнификантна разлика, ($p=0,302$). Интересът към този биомаркер е известен още от 90-те години на миналия век (*Livrea, 1996; Suttner, 1997*) и продължава да е обект на много проучвания от целия свят (*Boudrahem-Addour, 2014*).

В проучване, проведено от *Caroline et al.* през 2021 г., средното ниво на МДА при пациентите с БТМ е $0,43 \mu\text{mol/L}$, а това на здравите контроли е $0,14 \mu\text{mol/L}$. Тези статистически значими резултати са в съответствие с получените от *Sengsuk et al.* и *Elham Abed Mahdi*, които отчитат значително по-високи нива на МДА при пациенти с БТМ на редовен хемотрансфузионен режим в сравнение със здрави контроли. *Jabbar et al.* също установяват повишен серумен МДА при пациенти с БТМ в сравнение със здрави контроли. Подобен резултат са получили *Patne et al.* в Индия и *Gunarish et al.* в Индонезия.

През 2021 г. *Basu et al.* публикуват метаанализ на всички проучвания по типа „случай-контрола“, които изследват и сравняват стойностите на МДА и серумен феритин при пациенти с БТМ и здрави контроли. Резултатите от метаанализа са показали, че серумните нива на МДА и серумен феритин са по-високи при пациентите с БТМ ($p<0,001$), независимо от тежест на заболяването, възраст, пол и честота на хемотрансфузии.

Atmakusuma et al. (2021 г.) инициират проучване, което има за цел да сравни нивата на МДА като маркер за ОС при пациенти с ТЗБТ и нетрансфузионнозависима бета-таласемия преди и след трансфузия. Това е и първото проучване, в което се търси корелация между нивата на серумния феритин и трансферин с плазмения МДА преди и след трансфузия. Авторите установяват, че и при двете групи пациенти не се открива значителна разлика както в нивата на МДА, така и в корелациите на МДА с нивата на серумните маркери за ЖСН преди и след хемотрансфузия. Те изказват предположение, че липсата на плазмено увеличение на МДА след кръвопреливане при някои субекти може да е свързано с рутинно добавяне на антиоксиданти.

Липсата на сигнификантна разлика в стойностите на МДА в изследваните от нас пациенти с БТМ и здрави контроли бихме могли да обясним с приема на по-голямо количество антиоксиданти от пациентите в изучавания период, който съвпада с пандемията от COVID-19. Съобразявайки се с препоръките за хранене по време на инфекции за допълнителен внос на микронутриенти (*Goldberg, 2018; Семова, 2015; D'Arqom, 2020*) и със становището на ТИФ и други експерти, че

пациентите с хемоглобинопатии са изложени на повишен риск от развитие на тежки усложнения от COVID-19 (*D'Arqom, 2020; Chowdhury, 2020; Taher, 2020; De Sanctis, 2020; Farmakis, 2020; Ghatreh-Samani, 2016*), всички пациенти с БТМ от нашия център са приемали продължително време мултивитаминови и хранителни добавки, включващи и антиоксидантите вит. Е, вит. С и вит. Д. В подкрепа на нашето предположение за връзката на екзогенните антиоксиданти с оксидативния стрес е проучването на *Trangsuwan et al.*, в което авторите доказват, че ниските нива на вит. Е могат да бъдат повишени чрез продължителен прием на медикаментозен вит. Е.

Обсъждайки възможните причини за липсата на сигнификантност при сравняване на стойностите на МДА в двете изследвани групи, ние приемаме за слабост на нашето проучване пропуснатата възможност за сравнително изследване на серумните нива на антиоксидантните витамини и тяхното съпоставяне със стойностите на МДА. Тези изследвания не бяха включени в дизайна на проучването поради обстоятелството, че научният проект по темата беше одобрен от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински университет – Варна преди настъпването на епидемията от COVID-19. За потвърждение и обяснение на подозираната от нас причина за несигнификантност на стойностите на МДА при пациентите с БТМ и здравите контроли, ние препоръчваме провеждане на допълнително проучване.

2.6. Сравнителен анализ и обсъждане на echo-tracking показатели на каротидните артерии при пациентите с БТМ и контролната група

Резултати към задача 5: Да се измери и сравни локалната артериална ригидност на двете каротидни артерии посредством echo-tracking (ET) методика при пациенти с БТМ и здрави контроли.

На Табл. 6 са представени ET показатели на дясна обща каротидна артерия на пациентите и здравите контроли в проучването.

Табл. 6. ET показатели на дясна обща каротидна артерия на участниците в проучването

Показател	Пациенти с БТМ	Здрави конторли	p-value
β -stiffness index (R)	4,63 $\pm$ 2,38	4,46 $\pm$ 1,53	p=0.716
PWV β (R) (m/s)	4.35 $\pm$ 1,07	4.24 $\pm$ 0,75	p=0.795
E _p (R) (kPa)	53,10 $\pm$ 26,6	49,42 $\pm$ 18,6	p=0.864
AIx (R) (%)	15,29 $\pm$ 21,29	21,10 $\pm$ 29,80	p=0.096
AC (R) (mm ² /kPa)	1,54 $\pm$ 0,75	1,23 $\pm$ 0,41	p=0.05

(R): дясна обща каротидна артерия

При изследване на ЕТ показателите на дясна обща каротидна артерия получихме следните резултати:

- **β -stiffness index (R):** средните стойности на β -stiffness index (R) в групата на пациентите е $4,63 \pm 2,38$, а при здравите контроли е $4,46 \pm 1,53$. Разликата не е сигнификантна, $p=0.716$
- **PWV β (R):** средните стойности PWV β (R) в групата на пациентите е $4.35 \pm 1,07$, а при здравите контроли е $4.24 \pm 0,75$. Не се установи значима разлика, $p=0.795$
- **Ер (R):** средните стойности Ер (R) в групата на пациентите е $53,10 \pm 26,6$, а при здравите контроли е $49,42 \pm 18,6$. Не се установи значима разлика, $p=0.864$
- **AIx (R):** При пациентите с БТМ измерените средни стойности на AIx (R) са $15,29 \pm 21,29$, а при здравите контроли съответно $21,10 \pm 29,80$. Разликата не е сигнификантна, $p=0.096$
- **АС (R):** средните стойности на АС (R) в групата на пациентите е $1,54 \pm 0,75$, а при здравите контроли е $1,23 \pm 0,41$, като нивото на значимост е гранично, **$p=0.05$** .

Анализът на ЕТ показателите на дясна обща каротидна артерия установи гранично ниво на значимост само при АС (R), **$p=0.05$**

На Табл. 7 са представени ЕТ показатели на лява обща каротидна артерия на пациентите и здравите контроли в проучването.

Табл. 7. ЕТ показатели на лява обща каротидна артерия на участниците в проучването

Показател	Пациенти с БТМ	Здрави контроли	p-value
β -stiffness index (L)	$4,51 \pm 2,46$	$4,26 \pm 1,24$	$p=0.582$
PWV β (L) (m/s)	$4,29 \pm 1,13$	$4,16 \pm 0,75$	$p=0.975$
Ер (L) (kPa)	$51,89 \pm 28,90$	$47,15 \pm 15,54$	$p=0.996$
AIx (L) (%)	$14,13 \pm 22,51$	$11,77 \pm 21,83$	$p=0.720$
АС (L) (mm^2/kPa)	$1,56 \pm 0,79$	$1,26 \pm 0,41$	$p=0.107$

(L): лява обща каротидна артерия

При изследване на ЕТ показателите на лява обща каротидна артерия получихме следните резултати:

- **β -stiffness index (L):** средните стойности на β -stiffness index (L) в групата на пациентите е $4,51 \pm 2,46$, а при здравите контроли е $4,26 \pm 1,24$. Разликата не е сигнификантна, $p=0,582$
- **PWV β (L):** средните стойности PWV β (L) в групата на пациентите е $4,29 \pm 1,13$, а при здравите контроли е $4,24 \pm 0,75$. Не се установи значима разлика, $p=0,975$
- **Er (L):** средните стойности Er (L) в групата на пациентите е $51,89 \pm 28,90$, а при здравите контроли е $47,15 \pm 15,54$. Не се установи значима разлика, $p=0,996$
- **AIx (L):** При пациентите с БТМ измерените средни стойности на AIx (L) са $14,13 \pm 22,51$, а при здравите контроли съответно $11,77 \pm 21,83$. Разликата не е сигнификантна, $p=0,720$
- **АС (L):** средните стойности АС (L) в групата на пациентите е $1,56 \pm 0,79$, а при здравите контроли е $1,26 \pm 0,41$, без значима разлика, $p=0,107$.

Анализът на ЕТ показателите на лява обща каротидна артерия не установи статистически значима разлика при сравняваните показатели.

Обсъждане:

При анализа на резултатите от ехографското изследване на каротидните артерии не открихме сигнификантна разлика между двете изследвани групи по отношение на средните стойности на β -stiffness index-a и на стойностите на PWV β и при двете каротидни артерии, но стойностите при пациентите са по-високи. По отношение на параметрите Er и AIx също не се откри статистически значима разлика. Разлика е открита само при сравняване на средните стойности на АС на дясна каротидна артерия – $1,54 \pm 0,75$ при пациентите с БТМ спрямо $1,23 \pm 0,41$ при контролите, ($p=0,05$). Вероятно обяснение би могло да бъде по-малката възраст на нашите пациенти.

Cheung et al. през 2002 год. провеждат проучване, в което са включени 30 пациенти с БТМ на възраст $22,2 \pm 7,4$ год. без изявено сърдечно заболяване и съответен брой здрави контроли. Целта, която си поставя изследователският колектив, е да потърси ехокардиографски промени в миокарда и да оцени ендотелната функция на участниците чрез кръвоток-медирана вазодилатация на каротидната и брахиалната артерия. *Cheung et al.* съобщават, че при пациентите с БТМ е измерена значително по-голяма мускулна маса на лявата камера, повишена ригидност на каротидната артерия и намалена пулсова скорост на брахиалната артерия и нарушена кръвоток-медирана дилатация. Авторите обясняват получените резултати с високия железен свръхтовар,

тъканната увреда от натрупването на свободни кислородни радикали и ниските нива на азотен оксид в групата на пациентите. Гореспоменатите фактори са причина за увеличена съдова ригидност, ендотелна съдова дисфункция с нарушено камерно-съдово куплиране и левокамерна мускулна хипертрофия, които водят до диастолна дисфункция на лява камера, а впоследствие и систолна таласемична кардиомиопатия. В проучването на *Cheung et al.* индексът на ригидност (stiffness индексът) на каротидната артерия е значително по-висок при пациентите ($8,1 \pm 3,5$) спрямо контролите ($5,5 \pm 1,6$), $p=0,001$. Също така брахиорадиалната PWV е била по-висока при пациентите ($8,9 \pm 2,4$ m/s) спрямо контролите ($7,9 \pm 1,7$ m/s), $p=0,03$.

Получените от нас резултати са подобни на съобщените от *Cusmà Piccione et al.* през 2013 год., при 32 пациенти (23 жени, средна възраст 35 ± 8 години) с БТМ и 33 здрави контроли (20 жени, средна възраст 35 ± 6 години). Целта на проведеното изследване е била да се оцени левокамерната миокардна деформация и ригидността на каротидните артерии с помощта на двуизмерен стрейн и echo-tracking изследване при асимптоматични пациенти с БТМ и да се потърсят субклинични сърдечно-съдови промени. Била е измерена дебелината на каротидния интима-медия комплекс при двете групи, без да бъде открита съществена разлика в средните стойности ($0,67 \pm 0,20$ mm срещу $0,66 \pm 0,15$ mm). След приложение на echo-tracking методиката изследователите откриват, че β -stiffness index-a на пациентите е $6,16 \pm 1,31$, а този на здравите контроли е $4,65 \pm 0,82$, като разликата е сигнификантна ($p < 0,001$). Подобно на получените от нас резултати, разликата на стойностите на PWV между двете групи не е сигнификантна, но въпреки това стойностите при пациентите са по-високи спрямо контролите ($p=0,07$). Изводът, който изследователите правят, е, че двуизмерният стрейн и echo-tracking методиките са по-точни от стандартното ехокардиографско и доплерово изследване на каротиди за идентифициране на ранни белези на сърдечно-съдово засягане. Данните, които те са получили, са в съгласие с предишни открития и потвърждават, че дори при добре хелатирани пациенти се развива ранна съдова увреда, представяща се като повишена артериална ригидност. Авторите доказват също, че измерването на дебелината на комплекса интима-медия на каротидните артерии много често не може да отрази наличието на най-ранните съдови промени и препоръчват да бъдат изследвани други параметри, като артериална ригидност, за да се оцени по-прецизно съдовото засягане при пациенти с БТМ.

3. Корелационни зависимости в групата на пациентите с БТМ

3.1 Корелационни зависимости между нивата на серумния феритин и показателите от липидния профил и липидните индекси

Резултати към задача 6: Да се изследват корелациите между нивата на серумния феритин и показателите на липидната обмяна и някои атерогенни липидни индекси при пациенти с БТМ.

На Табл. 8 са представени корелационните зависимости между стойностите на серумния феритин и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ.

Табл. 8. Корелационни зависимости между стойностите на серумния феритин и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ

		TC	LDL	HDL	TG
Серумен феритин	Pearson correlation (r)	.602 ^{**}	.656 ^{^^}	-.222	.401 [*]
	p	0.0001	0.0001	0.187	0.014

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Силна положителна корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на общия холестерол (**r=0,602, p=0.0001**)
- Силна положителна корелация между стойностите на серумния феритин и LDL-холестерола (**r=0,656, p=0.0001**)
- Липса на значима корелация между стойностите на серумния феритин и HDL-холестерола (r=-0,222, p=0.187)
- Умерена положителна корелация между стойностите на феритина и триглицеридите (**r=0,401, p=0.014**).

На Табл. 9 са представени корелационните зависимости между стойностите на серумния феритин и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ.

Табл. 9. Корелационни зависимости между стойностите на серумния феритин и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ

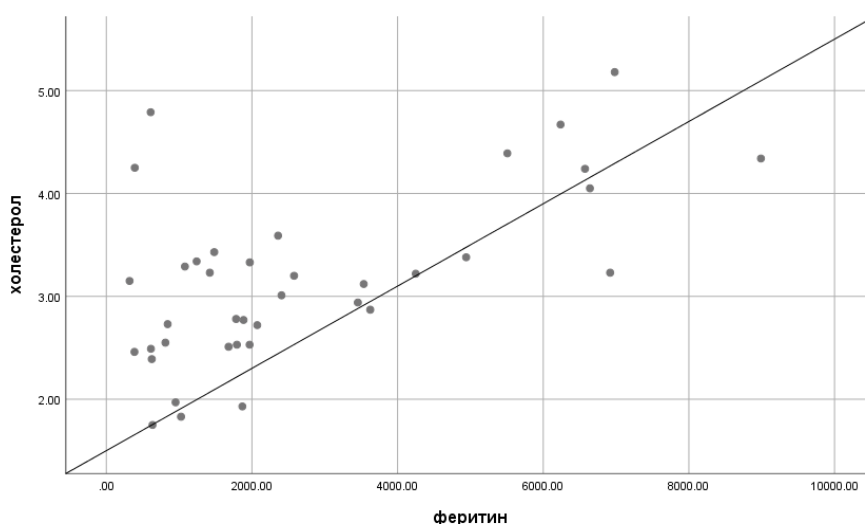
		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
Серумен феритин	Pearson Correlation (r)	.702 ^{**}	.722 ^{**}	.282	.709 ^{**}	.746 ^{**}
	p	0.0001	0.0001	0.091	0.0001	0.0001

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

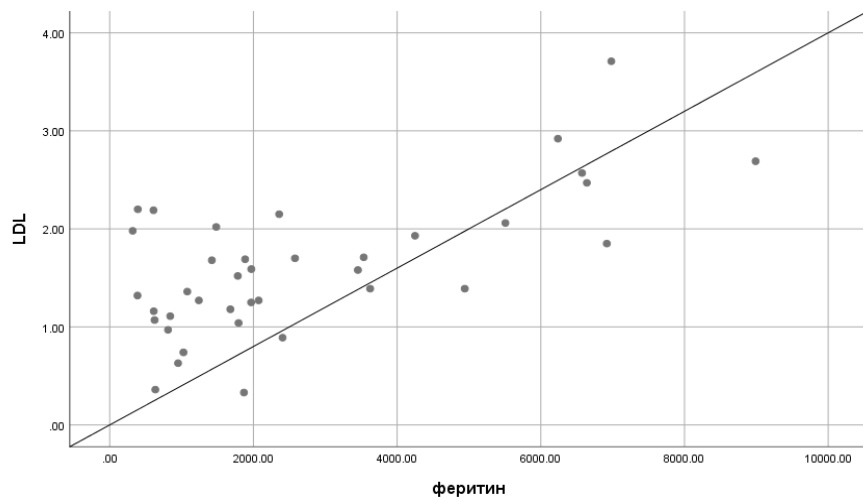
- Силна положителна корелация между стойностите на серумния феритин и CRI-I (**$r=0,702$, $p=0.0001$**) и CRI-II (**$r=0,722$, $p=0.0001$**)
- Липса на значима корелация между стойностите на серумния феритин и AIP ($r=0,282$, $p=0.091$)
- Силна положителна корелация между стойностите на серумния феритин и AtC (**$r=0,709$, $p=0.0001$**)
- Силна положителна корелация между стойностите на серумния феритин и non-HDL-холестерол (**$r=0,746$, $p=0.0001$**).

Анализът на получените от нас резултати доказва, че по-високите нива на серумния феритин при деца и млади възрастни с БТМ имат силна позитивна корелация с голяма част от показателите на липидната обмяна и липидните индекси като общ холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, CRI-I, CRI-II и AtC.

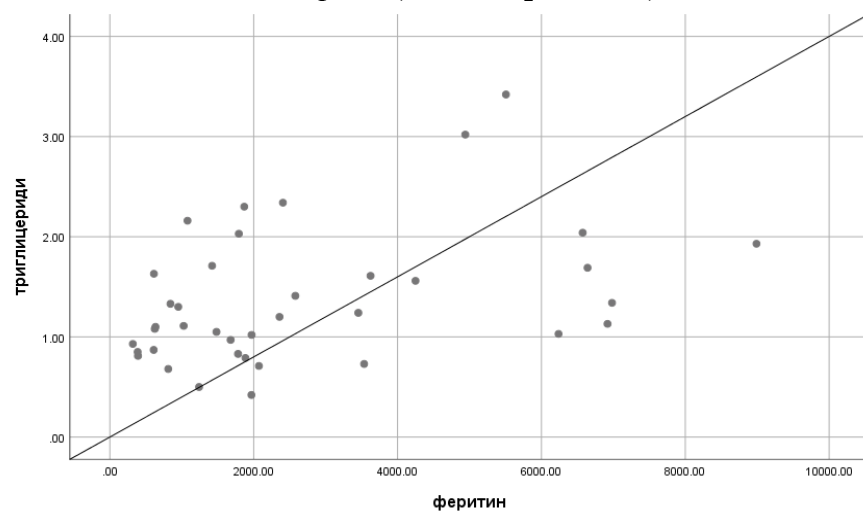
Статистически значимите корелации са представени и в графичен вариант (Фиг. 7 до Фиг. 13):



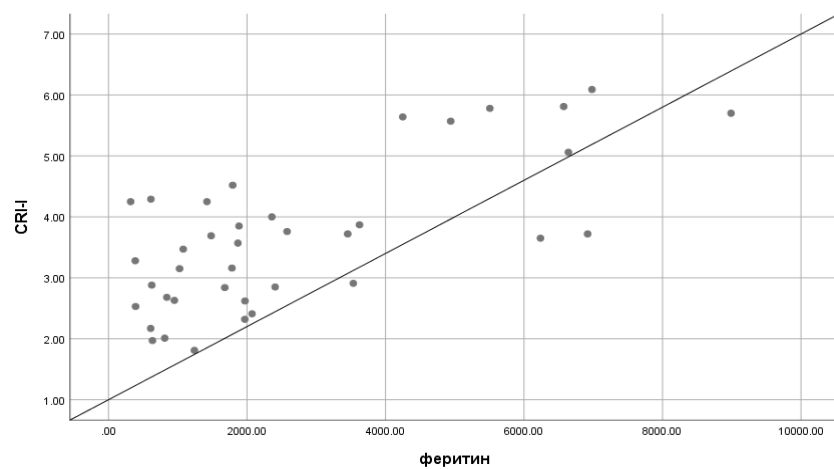
Фиг. 7. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на общия холестерол (**$r=0,602$, $p=0.0001$**)



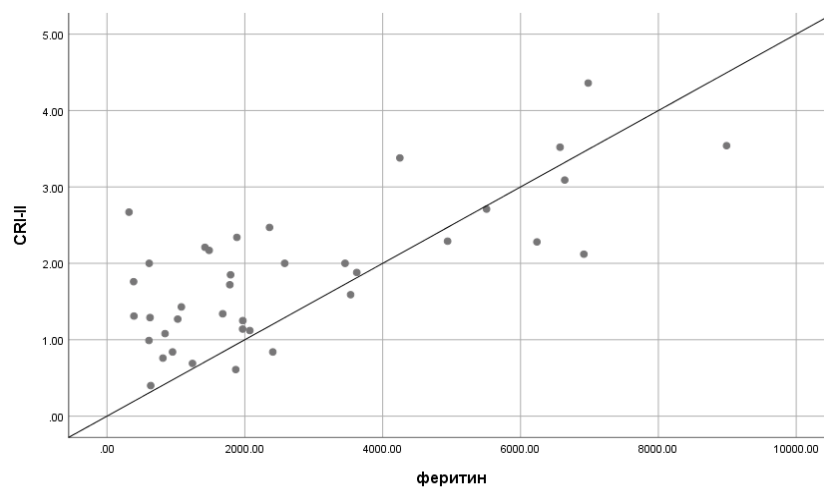
Фиг. 8. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на LDL-холестерола ($r=0,656$, $p=0.0001$)



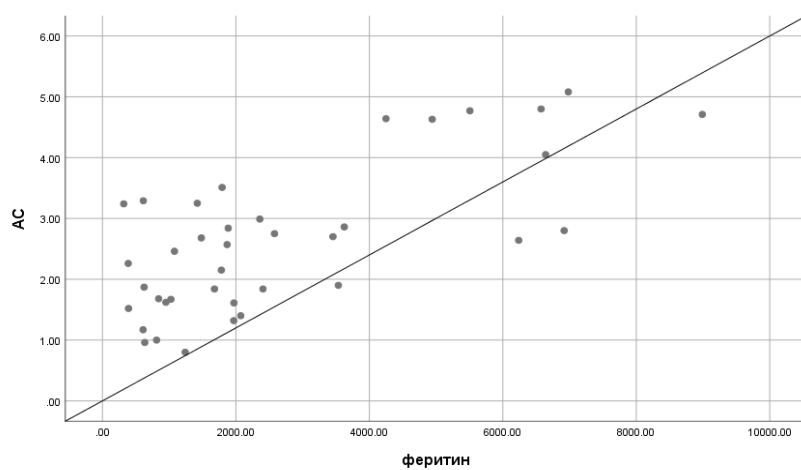
Фиг. 9. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на триглицеридите ($r=0,401$, $p=0.014$)



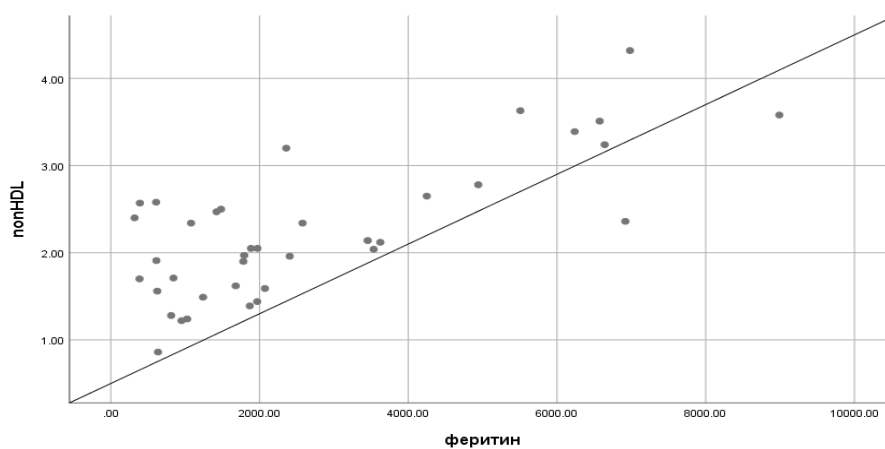
Фиг. 10. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на CRI-I ($r=0,702$, $p=0.0001$)



Фиг. 11. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на CRI-II ($r=0,722$, $p=0.0001$)



Фиг. 12. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на AtC ($r=0,709$, $p=0.0001$)



Фиг. 13. Корелация между стойностите на серумния феритин и стойностите на по-
HDL-холестерол ($r=0,746$, $p=0.0001$)

Обсъждане:

Подобна зависимост при пациенти с БТМ е установена и от много други автори. През 2008 г. в Йордания *Mansi et al.* са описали положителна корелация между нивата на серумен феритин и на триглицериди, характеризирайки това като „важен предиктор на атеросклероза“. В по-късни проучвания *Ragab et al.* от Ирак (2014 г.), *Sherief et al.* от Египет (2017 г.) и *Suman et al.* от Индия (2017) също доказват положителна корелация между феритин и триглицериди и подкрепят хипотезата за тяхното участие в патогенезата на окисляването на LDL-холестерола. При съпоставянето на тези показатели в нашето проучване ние получихме подобни корелационни зависимости ($r=0,401$, $p=0.014$), които не се различават и от публикуваните през 2012 г. от *Arica et al.* Тяхното проучване е проведено при 85 деца с БТМ и 55 здрави контроли в Турция, при което установяват сигнификантна корелация между нивата на триглицеридите и серумния феритин.

Shams et al. през 2009 год. в Иран изследват 78 деца с хомозиготна БТМ на възраст 16 ± 6 год., които се лекуват в техния център и получават редовна желязохелатираща терапия. В проучването са включени и 122 здрави деца на възраст 14 ± 4 год., които са без данни за хематологично или друго хронично възпалително заболяване. На двете групи участници е изследван липиден профил, серумен феритин, чернодробни ензими, инсулин и глюкоза на гладно. Стойностите на общия холестерол в групата на пациентите са значително по-ниски от тези на контролите ($3,4 \pm 1,2$ срещу $4,1 \pm 0,7$ mmol/L, $p=0,0001$). Публикуваните данни са в съгласие с получените от нас резултати, вкл. и за сигнификантността между средните стойности на общия холестерол в двете изследвани групи – $3,16 \pm 0,83$ mmol/L срещу $3,94 \pm 0,77$ mmol/L ($p=0.0001$). За разлика от нас, авторите не откриват статистически значима корелация между стойностите на общия холестерол и феритина. В нашето проучване тази корелация е силно положителна ($r=0,602$, $p=0.0001$).

През 2014 г. *El Gindi et al.* от Египет при търсене на корелационни зависимости между стойностите на серумния феритин и останалите липидни показатели при деца с БТМ намират силна положителна корелация с LDL-холестерол ($r=0,301$, $p=0.003$), силна негативна корелация с HDL-холестерол ($r= -0,326$, $p=0.001$) и липса на корелация със серумните

триглицериди. При съпоставянето на получените от тях резултати с тези от нашето проучване ние установихме съвпадение само по отношение на корелациите с LDL-холестерол, които са силно положителни и в двете проучвания. По отношение на HDL-холестерола корелациите и в двете проучвания са отрицателни, но при нашите пациенти липсва статистическа значимост.

За силна положителна корелация между серумен феритин и LDL-холестерол при пациенти с БТМ съобщават и *Hartman et al.* от Израел (2002 г.). Анализирайки получените резултати, авторите правят заключението, че тази силна зависимост се дължи на високата чувствителност на липидната фракция LDL-холестерол към ефектите на свободното желязо и оксидативния стрес.

През 2014 г. *Boudrahem-Addour et al.* съобщават за положителна връзка между повишените стойности на съотношението TC/HDL-с (CRI-I) с нивата на серумен феритин и триглицериди, особено при млади пациенти с БТМ. Свързвайки по-високите стойности на CRI-I с повишен коронарен риск, авторите правят предложение CRI-I да бъде включен към параметрите за проследяване на пациентите с БТМ, особено за преживелите спленектомия. В проведеното от нас проучване ние установихме силна положителна корелация както между стойностите на серумен феритин и CRI-I ($r=0,702$, $p=0.0001$), така и между серумен феритин и CRI-II. ($r=0,722$, $p=0.0001$)

Ray et al. през 2023 г. в Индия съобщават за положителна корелация на CRI-I ($r=0,286$, $p=0.015$), CRI-II ($r=0,273$, $p=0.020$) и AtC ($r=0,286$, $p=0.015$) с нивата на серумен феритин. Тези резултати са в съответствие с получените от нас силни положителни корелации между стойностите на феритина и CRI-I ($r=0,702$, $p=0.0001$), CRI-II ($r=0,722$, $p=0.0001$) и AtC ($r=0,709$, $p=0.0001$).

В заключение, имайки предвид атерогенния потенциал на липидните показатели и установените от нас и други автори позитивни корелации със серумния феритин, ние предлагаме серумният феритин да бъде включен като допълнителен маркер за оценка на риск от ССЗ при пациенти с БТМ. От друга страна, ние приемаме, че нарушеният липиден профил при пациентите с БТМ може да служи като косвено доказателство за наличие на желязен свръхтовар и косвен критерий за оценка на ефекта от хелатиращото лечение.

3.2 Корелационни зависимости между стойностите на хемоглобина и показателите от липидния профил и липидните индекси

Резултати към задача 7: Да се изследват корелациите между стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил и липидните индекси.

На Табл. 10 са представени корелационните зависимости между стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ.

Табл. 10. Корелационни зависимости между стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ

		TC	LDL	HDL	TG
Нб	Pearson Correlation	0.532 **	0.517 **	0.489 **	-0.295
	p	0.001	0.001	0.002	0.072

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Силна положителна корелация между стойностите на хемоглобина и общия холестерол (**r=0,532, p=0.001**)
- Силна положителна корелация между стойностите на хемоглобина и LDL-холестерол (**r=0,517, p=0.001**)
- Умерена положителна корелация между стойностите на хемоглобина и HDL-холестерол (**r=0,489, p=0.002**)
- Липса на значима корелация между стойностите на хемоглобина и триглицеридите (r= -0,295, p=0.072).

На Табл. 11 са представени корелационните зависимости между стойностите на хемоглобина и липидните индекси при пациентите с БТМ.

Табл. 11. Корелационни зависимости между стойностите на хемоглобина и липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
Нб	Pearson Correlation	-0.046	0.196	-0.466 **	-0.033	0.354 *
	p	0.786	0.239	0.003	0.843	0.029

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Липса на значима корелация между стойностите на хемоглобина и CRI-I (r= -0,046, p=0.786)
- Липса на значима корелация между стойностите на хемоглобина и CRI-II (r=0,196, p=0.239)
- Умерена отрицателна корелация между стойностите на хемоглобина и AIP (**r= -0,466, p=0.003**)

- Липса на значима корелация между стойностите на хемоглобина и AtC ($r = -0,033$, $p = 0.843$)
- Умерена положителна корелация между стойностите на хемоглобина и non-HDL-холестерол ($r = 0,354$, $p = 0.029$).

При корелационния анализ на стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил се установи силна положителна сигнификантност със стойностите на общия холестерол и LDL-холестерола, умерена положителна със стойностите на HDL-холестерол и умерена отрицателна със стойностите на AIP. Подобна зависимост е установена и при други проучвания за корелационни зависимости между тези показатели при пациенти с БТМ в световен мащаб.

Обсъждане:

През 2022 г. в Индия *Jabbar et al.* установяват значителна отрицателна корелация на триглицеридите и хемоглобина сред деца с БТМ. При нашата група пациенти тази корелация също е отрицателна, но не е статистически значима. Според *Jabbar et al.* продължителното персистиране на ниски хемоглобинови нива поставя пациентите в повишен риск от намалена екстрахепатална липолитична активност, водеща до високи нива на серумни триглицериди. По отношение на корелациите между стойностите на хемоглобина и общия холестерол нашите резултати за силна положителна зависимост ($r = 0,532$, $p = 0.001$) съвпадат напълно с резултатите от горесцитираното проучване ($r = 0,041$, $p < 0.001$). Те са аналогични и с получените резултати от *Daswani et al.* от Индия (2021 г.), които ги обясняват с повишената консумация на холестерол за изграждане на еритроидната мембрана и наличието на хиперпластична и свръхактивирана ретикулоендотелна система при пациентите с БТМ. *Daswani et al.* съобщават също и за значителна положителна корелация на хемоглобина с LDL-холестерол ($p = 0.033$, $\beta = 1.594$), което се потвърждава и в нашето проучване ($r = 0,517$, $p = 0.001$). За разлика от тях обаче, които не намират корелация между хемоглобина и HDL-холестерол, нашите резултати я доказват в умерена степен на положителна зависимост ($r = 0,489$, $p = 0.002$).

В цитираното проучване на *Ray et al.* от 2023 г. авторите съобщават и за значителна отрицателна корелация на хемоглобина с CRI-I ($r = -0,320$, $p = 0.001$) и CRI-II ($r = -0,266$, $p < 0,001$), AIP ($r = -0,647$, $p < 0,001$) и AtC ($r = -0,320$, $p < 0,001$) при деца с БТМ. За разлика от тях, при нашите пациенти се установи само умерена отрицателна корелация между стойностите на

хемоглобина и AIP ($r=-0,466$, $p=0.003$), с което се доказва, че с намаляване на стойностите на хемоглобина нараства и атерогенният потенциал.

Заклучение:

При пациентите с БТМ липидните индекси (CRI-I, CRI-II, AtC) имат значителна корелация с претрансфузионните нива на хемоглобина и серумните нива на феритина. По-ниските претрансфузионни нива на хемоглобина се асоциират с по-тежка дислипидемия, което означава, че неефективната еритропоеза не е потисната и това води до по-високи нива на оксидативен стрес и оттам се засилва и степента на дислипидемията. Тези резултати и открития потвърждават необходимостта претрансфузионните нива на хемоглобина да се поддържат над 95 г/л, както е по препоръки на Международната федерация по таласемия. Една от обсъжданите причини за тази лабораторна констелация е наличието на повишена консумация на холестерол, необходим за изграждането на клетъчната мембрана и наличието на хиперпластична и свръхактивна ретикулоендотелна система (Ricchi, 2009).

3.3 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии с пола, възрастта, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациенти с БТМ

Резултати към задача 8: *Да се изследват корелациите на ЕТ параметрите на двете каротидни артерии с пола, възрастта, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациенти с БТМ.*

3.3.1 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии и възрастта при пациенти с БТМ

На Табл. 12 са представени корелационните зависимости между възрастта и ЕТ показателите на **дясна каротидна артерия** при пациентите с БТМ, а на Табл. 13 – корелационните зависимости между възрастта и ЕТ показателите на **лява каротидна артерия**.

Табл. 12. Корелационни зависимости между възрастта и ЕТ показателите на дясна каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (R)	Ep (R)	AIx (R)	AC (R)	PWV β (R)
Възраст	Pearson correlation	.491 ^{**}	.486 ^{**}	.141	-.320	.486 ^{**}
	p	0.002	0.002	0.399	0.050	0.002

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена положителна връзка на възрастта и стойностите на β -stiffness index (R) на пациентите (**$r= 0,491, p=0.002$**)
- Умерена положителна връзка на възрастта и стойностите на E_p (R) (**$r=0,486, p=0.002$**)
- Липса на значима корелация между възрастта и стойностите на AIx (R) ($r=0,141, p=0.399$)
- Умерена отрицателна връзка на възрастта на пациентите с AC (R) (**$r= -0,320, p=0.050$**)
- Умерена положителна връзка на възрастта на пациентите и стойностите на $PWV\beta$ (R) (**$r=0,486, p=0.002$**).

Табл. 13. Корелационни зависимости между възрастта и ET показателите на лява каротидна артерия при пациентите с БТМ

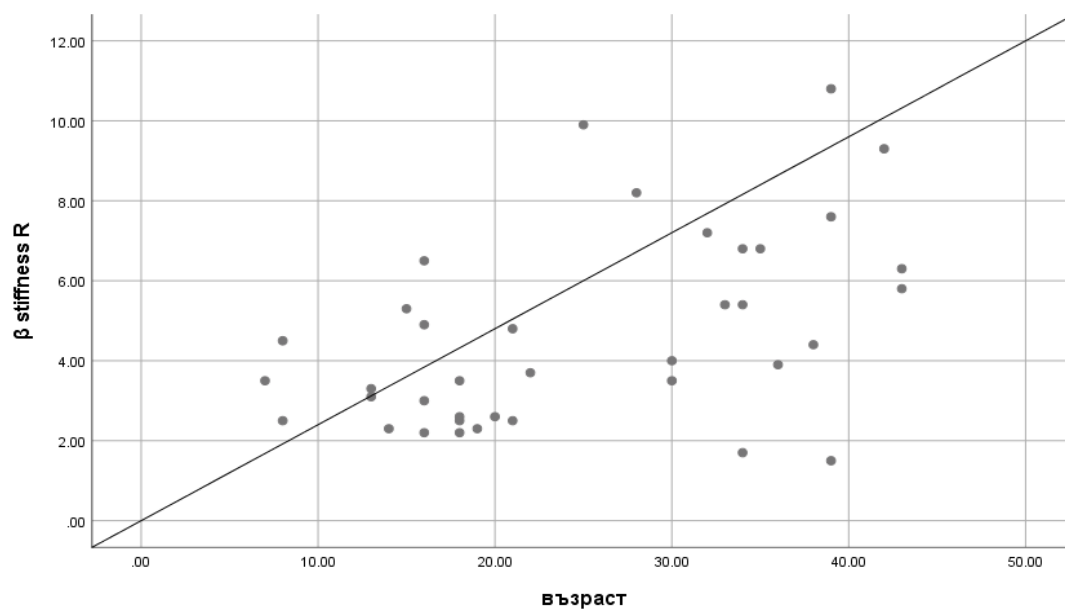
		β -stiffness (L)	E_p (L)	AIx (L)	AC (L)	$PWV\beta$ (L)
Възраст	<i>Pearson correlation</i>	.609 ^{**}	.572 ^{**}	.107	-.274	.615 ^{**}
	<i>p</i>	0.0001	0.0001	0.522	0.096	0.0001

(L): лява обща каротидна артерия

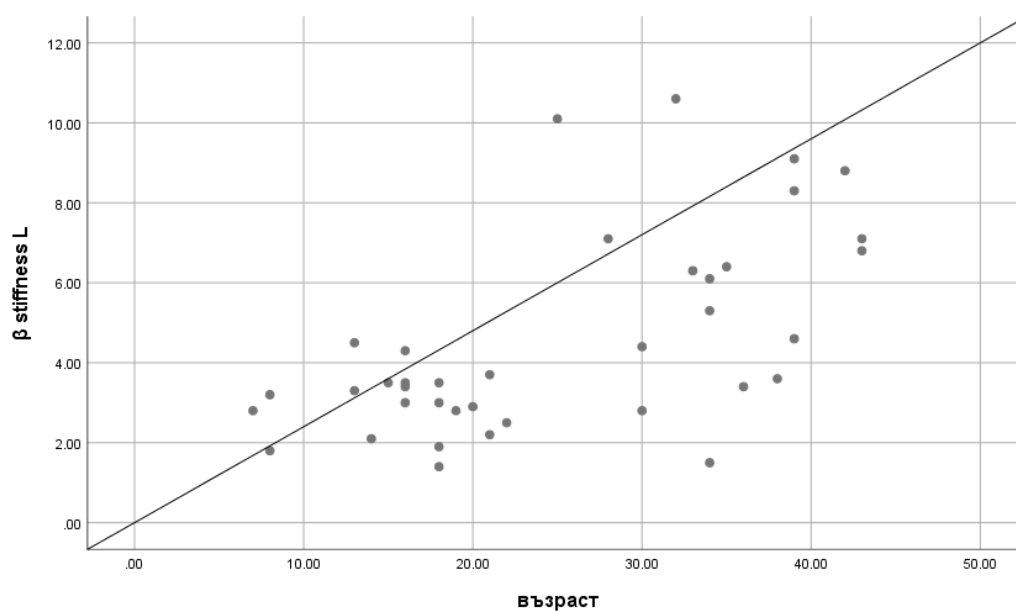
При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Силна положителна връзка на възрастта и стойностите на β -stiffness index (L) (**$r= 0,609, p=0.0001$**)
- Силна положителна връзка на възрастта и стойностите на E_p (L) (**$r= 0,572, p=0.0001$**)
- Липса на значима корелация между възрастта и стойностите на AIx (L) ($r=0,107 p=0.522$)
- Липса на значима корелация между възрастта и стойностите на AC (L), ($r=-0,274 p=0.096$)
- Силна положителна корелация на възрастта и стойностите на $PWV\beta$ (L) (**$r= 0,615, p=0.0001$**).

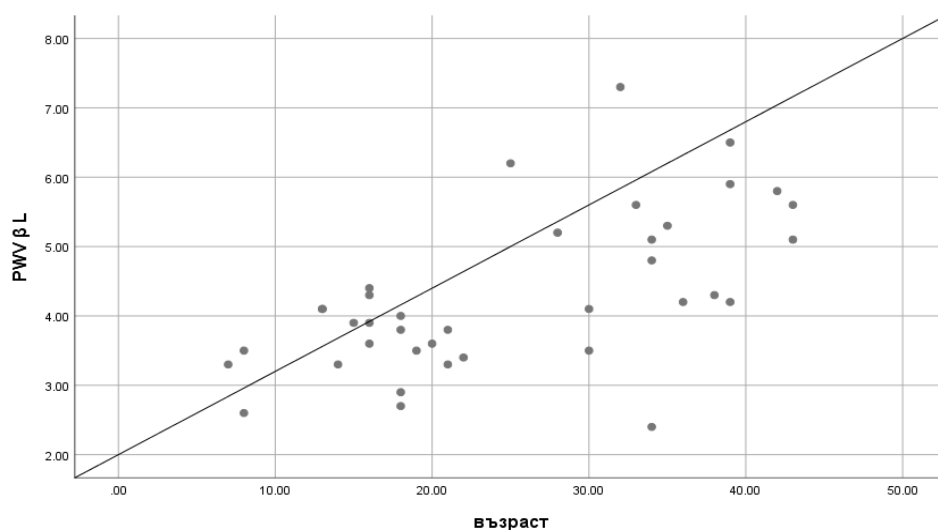
Статистически значимите корелации са представени и в графичен вариант (Фиг. 14 до Фиг. 20):



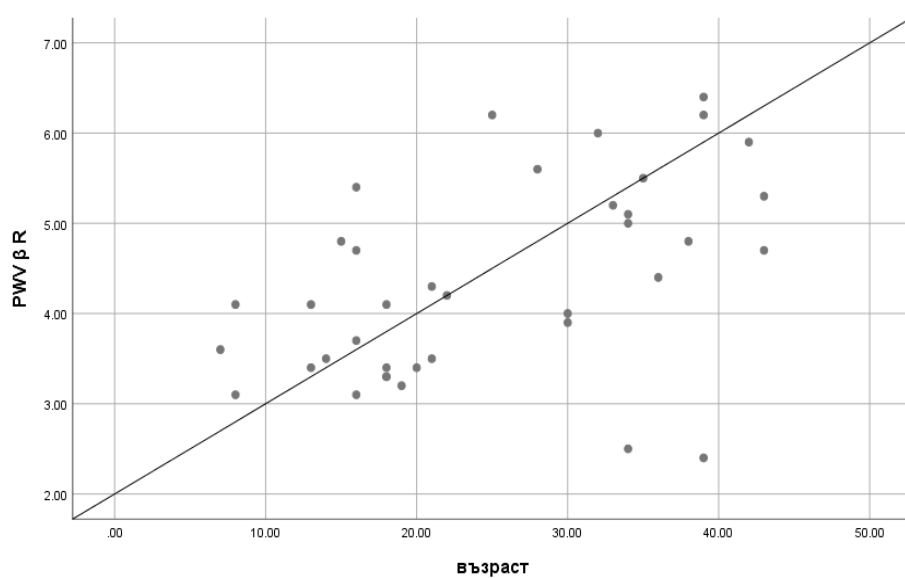
Фиг. 14. Корелация между възрастта и стойностите на β -stiffness index (R) ($r=0,491$, $p=0.002$)



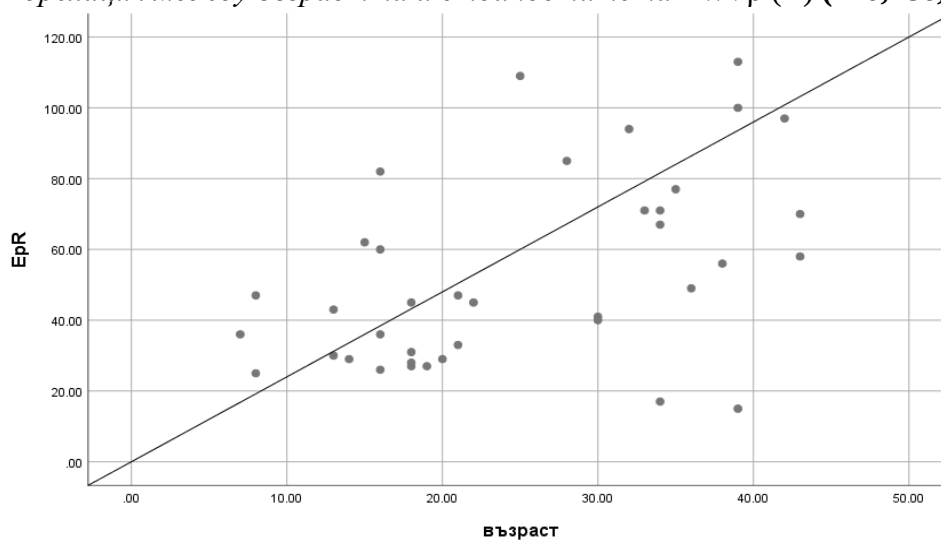
Фиг. 15. Корелация между възрастта и стойностите на β -stiffness index (L) ($r=0,609$, $p=0.0001$)



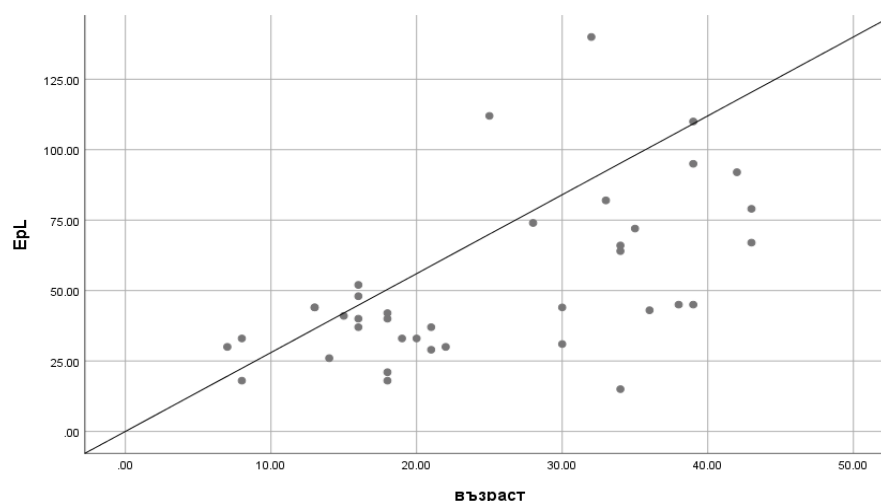
Фиг. 16. Корелация между възрастта и стойностите на $PWV\beta$ (L) ($r=0,615$, $p=0.0001$)



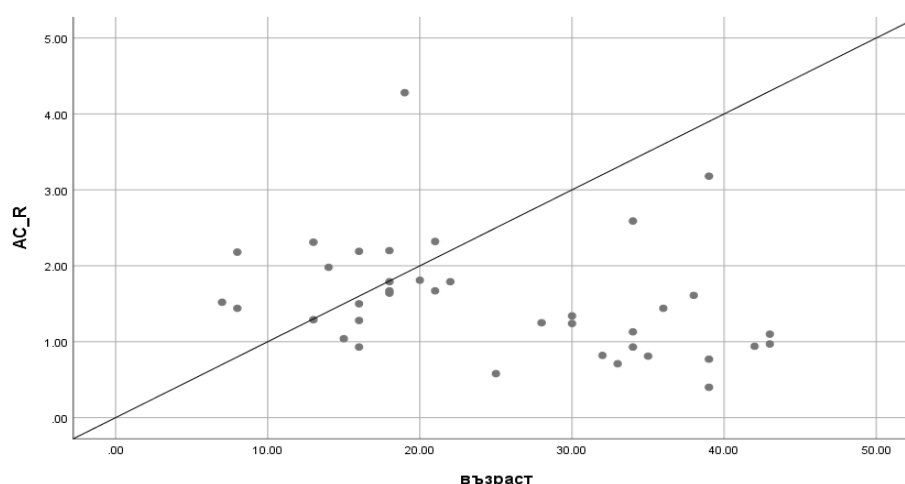
Фиг. 17. Корелация между възрастта и стойностите на $PWV\beta$ (R) ($r=0,486$, $p=0.002$)



Фиг. 18. Корелация между възрастта и стойностите на Ep (R) ($r=0,486$, $p=0.002$)



Фиг. 19. Корелация между възрастта и стойностите на Ер (L) ($r=0,572$, $p=0.0001$)



Фиг. 20. Корелация между възрастта и стойностите на АС (R) ($r= -320$, $p=0.050$)

Обсъждане:

При нашата група пациенти с БТМ се наблюдава умерена положителна корелация на възрастта и стойностите на $PWV\beta$ (R) ($r=0,486$, $p=0.002$) и силна положителна корелация на възрастта и стойностите на $PWV\beta$ (L) ($r=0,615$, $p=0.0001$). При нашата група пациенти с БТМ се наблюдава умерена положителна корелация на възрастта и стойностите на β -stiffness (R) ($r=0,491$, $p=0.002$) и силна положителна корелация на възрастта и стойностите на β -stiffness (L) ($r=0,609$, $p=0.0001$). При сравняване на тези показатели при пациентите под и над 26 години също се установяват по-високи стойности в групата с по-голяма възраст. Нашите резултати потвърждават публикуваните в литературата данни, че промените в артериалната еластичност започват в млада възраст и се увеличават с нарастване на възрастта (виж Табл. 14) (Cheung, 2002).

Табл. 14. Сравнителен анализ на ET показатели на дясна и лява обща каротидна артерия на пациентите с БТМ под и над 26 год.

Пациенти	Възраст	N	Ср.стойност± SD	Independent t test/p-value	Интервал на доверие
β-stiffness (R)	<26 г	21	3.7±1.84	t= -2.97, p=0.005	[-3.53; -0.66]
	>26 г	17	5.8±2.50		
PWVβ (R)	<26 г	21	3.9±0.80	t= -2.98, p=0.005	[-1.59; -0.30]
	>26 г	17	4.87±1.15		
	>26 г	17	0.73±0.06		
β-stiffness (L)	<26 г	21	3.30±1.74	t= -3.87, p=0.001	[-1.14; -1.26]
	>26 г	17	6.01±2.43		
PWVβ (L)	<26 г	21	3.72±0.74	t= -4.09, p=0.0001	[-1.90; -0.64]
	>26 г	17	4.99±1.15		
	>26 г	17	0.71±0.06		

Много проучвания доказват нелинеарно повишаване на PWV с възрастта, като акцелерация се наблюдава след 5-ата декада (*Loboz-Rudnicka, 2008*). Повишаването на PWV води и до повишаване на сърдечно-съдовия риск и това се наблюдава както при хипертензивни, така и при нехипертензивни индивиди (*Hamburg, 2008*). Нашите данни, получени чрез методиката ET, установяват, че при пациентите с БТМ артериалната ригидност се увеличава с напредване на възрастта и потвърждават резултатите на други автори, получени чрез използване на поток-медирана вазодилатация (*Cheung, 2002*).

Noori et al. си поставят за цел да сравнят аортната ригидност при деца и млади възрастни, като включват в проучване 130 участници на възраст между 6 и 19 години, от които 65 са пациенти с БТМ и 65 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст. За да се определят индексите на артериална ригидност, изследователите са използвали двуизмерна (2D) и доплерова ехокардиография. Подобно на получените от нас резултати, авторите съобщават, че индексите за артериална ригидност на аортата се увеличават с възрастта. Следователно втвърдяването на аортата може да се счита за маркер, отразяващ възрастта на артериите и може да се разглежда като основен рисков фактор за сърдечно-съдови събития. *Noori et al.* изказват предположение, че параметрите на артериална ригидност са повлияни повече от възрастта, а не толкова от нивото на АН.

Всеизвестно е, че атеросклеротичният процес причинява промени както в структурата, така и във функцията на артериалното дърво. При възрастни артериалната ригидност е свързана с атеросклеротичните рискови фактори и се е превърнала във важен предиктор на сърдечно-съдови събития и смъртност (*Laurent, 2006; Pereira, 2015*). Оскъдни са данните за

проучвания, измерващи и оценяващи артериалната ригидност в педиатрични популации (Riggio, 2010; Urbina, 2009). Наблюдава се нарастващ интерес към ефектите на възрастта и пола върху дебелината на комплекса интима-медия на каротидите и артериалната ригидност в детска възраст (Doyon, 2013).

Calabro et al. изследват 131 здрави деца на възраст 3-16 години, които са били без сърдечно-съдови рискови фактори и без сърдечна патология. Целта на изследователите е била да определят стойностите на дебелината на комплекса интима-медия на каротидите и да оценят наличието на артериална ригидност чрез ЕТ методиката. Потърсена е връзка между двата показателя и възрастта, пола и ръста на изследваната кохорта от здрави деца с италиански произход. Установена е значима положителна връзка между възрастта и β -stiffness индекса и между ръста и β -stiffness индекса при двата пола като корелационният коефициент е бил по-висок при момчетата. Изследователите наблюдават, че стойностите на β -stiffness индекса прогресивно нарастват през цялото детство, без това да има връзка с пола или ръста, докато дебелината на комплекса интима-медия на каротидите зависи и от двата показателя.

3.3.2 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии и пола при пациенти с БТМ

На Табл. 15 са представени корелационните зависимости между пола и ЕТ показателите на дясна каротидна артерия при пациентите с БТМ, а на Табл. 16 – корелационните зависимости между пола и ЕТ показателите на лява каротидна артерия.

Табл. 15. Корелационни зависимости между пола и ЕТ показателите на дясна каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (R)	Ep (R)	AIx (R)	AC (R)	PWV β (R)
Пол	Spearman's rho	.356 [*] жени	.320	-.053	-.437 ^{**} мъже	.320
	p	0.028	0.050	0.753	0.006	0.050

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на Spearman получихме следните резултати:

- Умерена положителна връзка между пола и β -stiffness (R), по-силно изразена при жените ($\rho=0.356$, $p=0.028$)

- Липса на значима корелация между пола и AIx (R) ($\rho = -.053$, $p = 0.753$)
- Умерена отрицателната корелация между пола и AC (R), показваща силна зависимост на високите нива сред мъжете (**$\rho = -0.437$, $p = 0.006$**).

Табл. 16. Корелационни зависимости между пола и ET показателите на лява каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (L)	Ep (L)	AIx(L)	AC (L)	PWV β (L)
Пол	Spearman's rho	.363 [*] жени	.351 [*] жени	.043	-.464 ^{**} мъже	.339 [*] Жени
	p	0.025	0.031	0.797	0.003	0.037

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Spearman* получихме следните резултати:

- Умерена положителна връзка между пола и β -stiffness (L), по-силно изразена при жените (**$\rho = 0.363$, $p = 0.025$**)
- Умерена положителна връзка между пола и стойностите на Ep (L), по-силно изразена при жените (**$\rho = 0.351$, $p = 0.031$**)
- Липса на значима корелация между пола и AIx (L) ($\rho = -.043$, $p = 0.797$)
- При AC (L) отрицателната корелация показва силна зависимост на високите нива сред мъжете (**$\rho = -0.464$, $p = 0.003$**)
- Умерена положителна връзка между пола и PWV β (L), по-силно изразена при жените (**$\rho = 0.339$, $p = 0.037$**).

Обсъждане:

В изследваната от нас група пациенти се наблюдават по-високи стойности на показателите на артериална ригидност сред жените. Доказана е силна положителна връзка между β -stiffness на дясна и лява каротидна артерия и пола, като по-изразена е при жените. Силна положителна връзка е открита и по отношение на PWV β на лява каротидна артерия и пола, по-силно изразена при жените.

Подобно на други сърдечно-съдови патологии и при артериалната ригидност се наблюдават различия при двата пола. Артериалната ригидност, оценена чрез измерване на каротидо-феморалната PWV, се увеличава с възрастта както при мъжете, така и при жените (*Mitchell, 2004; DuPont, 2019*) Наблюдаваното по-бързо увеличаване на артериалната ригидност при жените след настъпване на менопауза може да се обясни с

отстраняването на действието на естрогена и неговото кардиопротективно действие. Смята се, че женските полови хормони (естрогени) имат защитен ефект върху съдовото здраве. Проучвания доказват, че жените в пременопауза са защитени от развитието на ССЗ в сравнение с мъжете на същата възраст и че честотата на ССЗ се увеличава непропорционално след менопауза (*Mitchell, 2004*). *Zaydun et al.* през 2006 год. доказват, че менопаузата е отделен, независим рисков фактор, който допълва свързаното с възрастта развитие на артериална ригидност, оценена чрез измерване на брахио-глезенна PWV и намаляването на АС. Проучване на *Baker et al.* от 2003 год. съобщава за възможността мъжете да развият сърдечно заболяване 10-15 години по-рано от жените поради постепенно намаляване на нивата на естроген след пубертета. Обратно, мъжете на 70 год. възраст имат по-нисък общ сърдечно-съдов риск в сравнение с жените на 50 години (средната възраст на менопауза при жените), което доказва, че спадът в нивата на естроген оказва по-голямо влияние върху риска от ССЗ при жените, отколкото при мъжете (*Lloyd-Jones, 2006; Rodgers, 2019*).

Възможно обяснение за по-високите стойности на β -stiffness индекса и PWV β сред жените в нашата изследвана група, въпреки младата възраст, би могло да се намери в хипогонадизма. Ендокринните жлези са изключително чувствителни към излишъка от желязо в организма, тъй като имат високи нива на трансферинови рецептори. В развитите страни ендокринните усложнения се развиват обикновено след 10-годишна възраст, но при неоптимално хелатиращо и хемотрансфузионно лечение те биха могли да се проявят и по-рано (*Al-Zukairy, 2020*). При БТМ повечето пациенти са с хипогонадотропен хипогонадизъм, като железният свръхтовар се счита за основен фактор, участващ в неговата патогенеза (*DeSanctis, 2016*). Проучвания съобщават за връзка между високи нива на серумен феритин и наличие на хипогонадизъм, както и за по-бърза еволюция на хипогонадизма при пациенти със значителен железен свръхтовар (*Belhoul, 2013*). Проучване на *Chatterjee et al.* от 2000 год. установява, че при пациенти с БТМ, които имат не толкова тежък железен свръхтовар и органни увреди по хода на хипоталамо-хипофизната ос, хипогонадотропният хипогонадизъм може да е обратим. За разлика от тях обаче, при пациентите с тежко желязно натоварване хипогонадизмът е необратим.

Възможни са и други причини, които да обяснят хипогонадизма при пациентите с БТМ. Изследване, проведено от *Belhoul et al.* през 2012 год., демонстрира, че спленектомията е свързана с наличието на хипогонадизъм,

независимо от нивата на серумен феритин, като механизмът на тази връзка не е известен (Belhoul, 2012). Тежестта на подлежащия дефект в гена за синтез на бета-глобин, чернодробната дисфункция, захарният диабет, хипотиреоидизмът и по-ниските нива на хемоглобин също се съобщават като възможни причини за хипогонадизъм при пациентите с БТМ (Chern, 2003; Dragos Albu, 2018).

Не съществуват преки доказателства, които да свързват ОС с гонадната дисфункция при БТМ, но той би могъл да бъде предполагаемо и разумно обяснение. Изследване, проведено от Appasamy et al. през 2008 год. сред пациенти, извършващи асистирана репродукция, доказва, че общият антиоксидантен капацитет е положително свързан с нивата на естрадиол във фоликулната течност, подкрепяйки косвено тезата, че ОС може да има отрицателно въздействие върху развитието на фоликулите. Доказано е също, че отлаганията на желязо в стромалната тъкан на яйчниците се свързва с индуцираното от ОС стареене на яйчниците (Asano, 2012). Според проучване на Al-Azemi et al. от 2009 год. ниските нива на антиоксиданти са свързани с ановулация при жените.

3.3.3 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии и липидния профил при пациенти с БТМ

На Табл. 17 са представени корелационните зависимости между стойностите на β -stiffness индекса на дясна каротидна артерия и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ, а на Табл. 18 – корелационните зависимости на β -stiffness индекса на лява каротидна артерия и показателите на липидния профил.

Табл. 17. Корелационни зависимости между стойностите на β -stiffness индекса на дясна каротидна артерия и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ

		TC	LDL	HDL	TG
β -stiffness (R)	Pearson Correlation	.301	.304	-.228	.385*
	p	0.067	0.063	0.169	0.017

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на Pearson получихме следните резултати:

- Липса на значими корелации между β -stiffness (R) и стойностите на общ холестерол ($r=0,301$, $p=0.067$), LDL-холестерол ($r=0,304$, $p=0.063$) и HDL-холестерол. ($r= -0,228$, $p=0.169$)

- Умерена положителна корелация между β -stiffness (R) и стойностите на триглицеридите (**$r= 0,385$, $p=0.017$**).

Табл. 18. Корелационни зависимости между стойностите на β -stiffness индекса на лява каротидна артерия и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ

		TC	LDL	HDL	TG
β-stiffness (L)	Pearson Correlation	.363 [*]	.318	-.099	.378 [*]
	p	0.025	0.052	0.554	0.019

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена положителна корелация между β -stiffness (L) и стойностите на общия холестерол (**$r=0,363$, $p=0.025$**)
- Липса на значима корелация между β -stiffness (L) и стойностите на HDL-холестерола ($r= -0,099$, $p=0.554$) и LDL-холестерола ($r=0,318$, $p=0.052$)
- Умерена положителна корелация β -stiffness индекс (L) и стойностите на триглицеридите (**$r= 0,378$, $p=0.019$**).

На *Табл. 19* са представени корелационните зависимости между стойностите на $PWV\beta$ на дясна каротидна артерия и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ, а на *Табл. 20* – корелационните зависимости между стойностите на $PWV\beta$ на лява каротидна артерия и показателите на липидния профил.

Табл. 19. Корелационни зависимости между стойностите на $PWV\beta$ на дясна каротидна артерия и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ

		TC	LDL	HDL	TG
$PWV\beta$ (R)	Pearson Correlation	.221	.224	-.265	.396 [*]
	p	0.182	0.177	0.108	0.014

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Липса на значима корелация между стойностите на $PWV\beta$ (R) и стойностите на общия холестерол ($r=0,221$, $p=0.182$), LDL-холестерола ($r=0,224$, $p=0.177$) и HDL-холестерола ($r= -0,265$, $p=0.108$)

- Умерена положителна корелация между стойностите на PWV β (R) и стойностите на триглицеридите (**$r=0,396$, $p=0.014$**).

Табл. 20. Корелационни зависимости между стойностите на PWV β на лява каротидна артерия и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ

		TC	LDL	HDL	TG
PWV β (L)	Pearson Correlation	.296	.248	-.119	.377*
	p	0.072	0.133	0.475	0.020

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Липса на значима корелация между стойностите на PWV β (L) и стойностите на общия холестерол ($r=0,296$, $p=0.072$), LDL-холестерола ($r=0,248$, $p=0.133$) и HDL-холестерола ($r=-0,119$, $p=0.475$)
- Умерена положителна корелация между стойностите на PWV β (L) и стойностите на триглицеридите (**$r= 0,377$, $p=0.020$**).

3.3.4 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии и липидните индекси при пациенти с БТМ

На *Табл. 21* са представени корелационните зависимости между стойностите на β -stiffness индекса на дясна каротидна артерия и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ, а на *Табл. 22* – корелационните зависимости на β -stiffness индекса на лява каротидна артерия и показателите на липидните индекси.

Табл. 21. Корелационни зависимости между стойностите на β -stiffness индекса на дясна каротидна артерия и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
β -stiffness (R)	Pearson Correlation	.514**	.463**	.267	.521**	.457
	p	0.001	0.003	0.105	0.001	0.004

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Силна положителна корелация между β -stiffness (R) и стойностите на CRI-I (**$r=0,514$, $p=0.001$**)

- Умерена положителна корелация между β -stiffness (R) и стойностите на CRI-II (**$r=0,463$, $p=0.003$**)
- Липса на значима корелация между β -stiffness (R) и стойностите на AIP ($r=0,267$, $p=0.105$)
- Силна положителна корелация между β -stiffness (R) и стойностите на AtC (**$r=0,521$, $p=0.001$**).
- Умерена положителна корелация между β -stiffness (R) и стойностите на non-HDL-холестерол (**$r=0,457$, $p=0.004$**)

Табл. 22. Корелационни зависимости между стойностите на β -stiffness индекса на лява каротидна артерия и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
β-stiffness (L)	Pearson Correlation	.495**	.442	.206	.503	.463
	p	0.002	0.005	0.215	0.001	0.003

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена положителна корелация между β -stiffness (L) и стойностите на CRI-I (**$r=0,495$, $p=0.002$**) и CRI-II (**$r=0,442$, $p=0.005$**)
- Липса на значима корелация между β -stiffness (L) и стойностите на AIP, ($r=0,206$, $p=0.215$)
- Силна положителна корелация между β -stiffness (L) и стойностите на AtC, (**$r=0,503$, $p=0.001$**)
- Умерена положителна корелация между β -stiffness (L) и стойностите на non-HDL-холестерол (**$r=0,463$, $p=0.003$**)

На **Табл. 23** са представени корелационните зависимости между стойностите на PWV β на дясна каротидна артерия и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ, а на **Табл. 24** – корелационните зависимости PWV β на лява каротидна артерия и показателите на липидните индекси.

Табл. 23. Корелационни зависимости между стойностите на PWV β на дясна каротидна артерия и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ

		CR-I	CR-II	AIP	AtC	non-HDL
PWVβ (R)	Pearson Correlation	.493	.431	.285	.493	.379
	p	0.002	0.007	0.082	0.002	0.019

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена положителна корелация стойностите на PWVβ (R) и стойностите на CRI-I (**r=0,493, p=0.002**), CRI-II (**r=0,431, p=0.007**) и AtC (**r=0,496, p=0.002**)
- Липсва значима корелация между стойностите на PWVβ (R) и стойностите на AIP (r=0.285, p=0.082)
- Умерена положителна корелация стойностите на PWVβ (R) и стойностите на non-HDL-холестерол (**r=0,379, p=0.019**).

Табл. 24. Корелационни зависимости между стойностите на PWVβ на лява каротидна артерия и показателите на липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
PWVβ (L)	Pearson Correlation	.462 ^{**}	.405	.203	.468 ^{**}	.393
	p	0.004	0.012	0.222	0.012	0.015

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена положителна корелация между стойностите на PWVβ (L) и стойностите на CRI-I (**r=0,462, p=0.004**), CRI-II (**r=0,405, p=0.012**) и AtC (**r=0,468, p=0.003**)
- Липсва значима корелация между стойностите на PWVβ (L) и стойностите на AIP (r=0.203, p=0.222)
- Умерена положителна корелация стойностите на PWVβ (L) и стойностите на non-HDL-холестерол (**r=0,393, p=0.015**).

На **Табл. 25** са представени корелационните зависимости между стойностите на Ер на дясна каротидна артерия и липидните индекси, а на **Табл. 26** – между стойностите Ер на лява каротидна артерия и липидните индекси.

Табл. 25. Корелационни зависимости между стойностите на Ер на дясна каротидна артерия и липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI -I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
Ер (R)	Pearson Correlation	.501 ^{**}	.446 ^{**}	.280	.505 ^{**}	.397 [*]
	P	0.001	0.005	0.089	0.001	0.014

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Силна положителна корелация между стойностите на Ер (R) и стойностите на CRI-I (**$r=0.501$, $p=0.001$**)
- Умерена положителна корелация между стойностите на Ер (R) и стойностите на CRI-II (**$r=0.446$, $p=0.005$**)
- Липса на значима корелация между стойностите на Ер (R) и стойностите на AIP ($r=0.280$, $p=0.089$)
- Силна положителна корелация между стойностите на Ер (R) и стойностите на AtC (**$r=0.505$, $p=0.001$**)
- Умерена положителна корелация между стойностите на Ер (R) и стойностите на non-HDL-холестерол (**$r=0.397$, $p=0.014$**).

Табл. 26. Корелационни зависимости между стойностите на Ер на лява каротидна артерия и липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
Ер (L)	Pearson Correlation	.481 **	.422 **	.231	.486 **	.386 *
	p	0.002	0.008	0.163	0.002	0.017

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена положителна корелация между стойностите на Ер (L) и стойностите на CRI-I (**$r=0.481$, $p=0.002$**)
- Умерена положителна корелация между стойностите на Ер (L) и стойностите на CRI-II (**$r=0.422$, $p=0.008$**)
- Липса на значима корелация между стойностите на Ер (L) и стойностите на AIP ($r=0.231$, $p=0.163$)
- Умерена положителна корелация между стойностите на Ер (L) и стойностите на AtC (**$r=0.486$, $p=0.002$**)
- Умерена положителна корелация между стойностите на Ер (L) и стойностите на non-HDL-холестерол (**$r=0.386$, $p=0.017$**).

На *Табл. 27* са представени корелационните зависимости между стойностите на АС на дясна каротидна артерия и липидните индекси, а на *Табл. 28* – между стойностите АС на лява каротидна артерия и липидните индекси.

Табл. 27. Корелационни зависимости между стойностите на АС на дясна каротидна артерия и липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
АС (R)	Pearson Correlation	-.414 ^{**}	-.409 [*]	-.166	-.418 ^{**}	-.339
	p	0.010	0.011	0.318	0.009	0.038

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (R) и стойностите на CRI-I (**r= -0,414, p=0.010**)
- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (R) и стойностите на CRI-II (**r= -0,409 p=0.011**)
- Липса на значима корелация между стойностите на АС (R) и стойностите на AIP (r= -0,166 p=0.318)
- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (R) и стойностите на AtC (**r= -0,418, p=0.009**)
- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (R) и стойностите на non-HDL-холестерол (**r= -0,339 p=0.038**).

Табл. 28. Корелационни зависимости между стойностите на АС на лява каротидна артерия и липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
АС (L)	Pearson Correlation	-.344 [*]	-.388 [*]	-.035	-.345 [*]	-.318 [*]
	p	0.035	0.016	0.834	0.034	0.052

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (L) и стойностите на CRI-I (**r= -0,344, p=0.035**)
- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (L) и стойностите на CRI-II (**r= -0,388 p=0.016**)
- Липса на значима корелация между стойностите на АС (L) и стойностите на AIP (r= -0,035 p=0.834)
- Умерена отрицателна корелация между стойностите на АС (L) и стойностите на AtC (**r= -0,345 p=0.034**)

- Умерена отрицателна корелация между стойностите на AC (L) и стойностите на non-HDL-холестерол ($r = -0,318$ $p = 0.052$).

Обсъждане:

В нашето проучване беше използвана ET методика за оценка на артериалната ригидност на общите каротидни артерии. Получените резултати доказват силна статистически значима положителна корелация на PWV β на дясна и лява каротидна артерия и показателите CRI-I, CRI-II, AtC и триглицериди, както и положителна корелация на β -stiffness параметъра при двете общи каротидни артерии и същите липидни показатели. Стойностите на β -stiffness параметъра, измерен на лява каротидна артерия, корелират положително и със средните стойности на общия холестерол.

Липидните параметри са тези, които до голяма степен допринасят за развитието на атеросклерозата и това ги прави свързани с развитието на артериална ригидност. Различни проучвания изучават връзката между различните липидни параметри и ригидността на съдовете. Ролята на неблагоприятния липиден профил в развитието на атеросклерозата е добре позната, но асоциациите на плазмените липиди с показателите за артериалната ригидност все още са обект на проучвания и не са съвсем изяснени. Както се вижда и от получените от нас резултати, въпреки доминиращата роля на LDL-холестерола за възникването и развитието на атеросклероза, връзката му с PWV β е доста слаба (Cecelja, 2009).

Подобни на получените от нас резултати съобщават и Zhan et al. през 2019 год. Авторите провеждат проучването си сред китайци на средна и напреднала възраст, за които е известно, че имат по-високо разпространение на артериална ригидност и установяват, че тези от тях, които имат по-високи стойности на брахио-глезенна PWV, имат съответно и по-високи стойности на CRI-II. Описана е положителна права връзка между двата показателя, подобно на получената от нас. Kilic et al. през 2020 год. провеждат проучване сред възрастни пациенти ($58,8 \pm 14,2$ год.) и също доказват значително по-високи стойности на CRI-II при пациентите с високи стойности на PWV.

Vallée et al. включват в проучване 602 пациенти, част от които са имали предходни сърдечно-съдови инциденти. Повечето от участниците са имали нужда от рутинно проследяване, а останалите са били насочени от личен лекар за рутинен сърдечно-съдов преглед, поради наличие на един или няколко сърдечно-съдови рискови фактори. На всички участници са изследвани липиден профил, направена е електрокардиограма (ЕКГ),

измерено е АН и аортна PWV чрез аплантационна тонометрия. Изследователите са установили, че общият холестерол ($p=0,03$), LDL-холестерол ($p=0,03$), non-HDL-холестерол ($p=0,03$), CRI-I ($p=0,01$) и CRI-II ($p=0,03$) корелират значително с PWV.

Според други проучвания тези от участниците, които са имали повишена брахио-глезенна PWV, са имали и по-високи стойности на CRI-I (Kilic, 2021; Wen, 2017; Baba, 2023; Si, 2019). В проучването на Wen et al. наличието на по-високи стойности на брахио-глезенната PWV е значително и независимо предсказано от съотношението CRI-I. Проучването на Wen et al. от 2019 доказва положителната връзка между CRI-I и артериалната ригидност, независимо от нивата на LDL-холестерола, дори когато те са били под 70 mg/dl.

3.4 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии с нивата на серумен феритин и МДА при пациенти с БТМ

Резултати към задача 9: Да се изследват корелациите на ЕТ параметрите на двете каротидни артерии с нивата на серумен феритин и малондиалдехид (МДА) при пациенти с БТМ.

3.4.1 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии и нивата на серумен феритин при пациенти с БТМ

На Табл. 29 са представени корелационните зависимости между стойностите на серумния феритин и ЕТ показателите на дясна каротидна артерия, а на Табл. 30 – корелационните зависимости между стойностите на серумния феритин и ЕТ показателите на лява каротидна артерия

Табл. 29. Корелационни зависимости между стойностите на серумния феритин и ЕТ показателите на дясна каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (R)	Ep (R)	AIx (R)	AC (R)	PWV β (R)
Серумен феритин	Pearson Correlation	.318	.268	.090	-.260	.273
	p	0.052	0.104	0.590	0.114	0.098

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на Pearson получихме следните резултати:

- Умерена положителна връзка между стойностите на феритина и стойностите на β -stiffness (R) ($r=0.318$, $p=0.052$)

- Липса на значима корелация между стойностите на феритин и останалите ЕТ показатели на дясна каротидна артерия.

Табл. 30. Корелационни зависимости между стойностите на серумния феритин и ЕТ показатели на лява каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (L)	Ep (L)	AIx (L)	AC (L)	PWV β (L)
Серумен феритин	Pearson Correlation	.257	.208	-.052	-.209	.187
	p	0.120	0.210	0.756	0.209	0.260

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Липса на значима корелация между стойностите на феритин и ЕТ показатели на лява каротидна артерия.

3.4.2 Корелационни зависимости между ЕТ параметрите на двете каротидни артерии и нивата на МДА при пациенти с БТМ

На *Табл. 31* са представени корелационните зависимости между стойностите на МДА и ЕТ показатели на дясна каротидна артерия, а на *Табл. 32* – между стойностите на МДА и ЕТ показатели на лява каротидна артерия.

Табл. 31. Корелационни зависимости между стойностите на МДА и ЕТ показатели на дясна каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (R)	Ep (R)	AIx (R)	AC (R)	PWV β (R)
МДА	Pearson Correlation	.144	.134	.030	.077	.101
	p	0.387	0.423	0.858	0.644	0.546

(R): дясна обща каротидна артерия

Табл. 32. Корелационни зависимости между стойностите на МДА и ЕТ показатели на лява каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (L)	Ep (L)	AIx (L)	AC (L)	PWV β (L)
МДА	Pearson Correlation	.197	.177	-.080	.003	.166
	p	0.236	0.634	0.634	0.986	0.319

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Pearson* получихме следните резултати:

- Липса на значима корелация между стойностите на MDA и ET показателите на дясна каротидна артерия
- Липса на значима корелация между стойностите на MDA и ET показателите на лява каротидна артерия.

Обсъждане:

Получените от нас резултати не доказват статистически значима корелация между ET показателите за артериална ригидност и лабораторните стойности на МДА. По отношение на серумния феритин статистически значима положителна корелация се доказва само с β -stiffness index за дясна каротидна артерия ($p=0,052$). Възможна причина за липсата на корелации между тези параметри би могла да бъде свързана с малката група изследвани пациенти.

През 2016 год. *Merchant et al.* провеждат проучване върху каротидния интима-медия комплекс и stiffness index-а при 53 пациенти с БТМ (средна възраст 21.85 ± 4.58 год.) и ги сравняват с 25 съответстващи по възраст здрави контроли. Допълнително са потърсени и корелационни зависимости между тези параметри и средните стойности на серумния феритин и показателите за сърдечен и чернодробен железен свръхтовар, документирани чрез MPT T2*. Авторите не откриват корелация между дебелината на интима-медия комплекса на каротидните артерии и MPT T2* показателите за железен свръхтовар и обясняват това с младата възраст на участниците и малкия размер на извадката. При пациентите обаче те съобщават за по-високи стойности на stiffness index-а в сравнение със здравите контроли, с което доказват техния по-висок риск от развитие на атеросклероза и ССЗ. При пациентите с БТМ се доказва и положителна корелация между stiffness index-а и сърдечния MPT T2*. Според авторите получените резултати дават информация не само за степента на железния свръхтовар в сърдечната мускулатура, но и за нарушената еластичност на съдовете. Подобно на нашите данни и в тяхното проучване не е открита връзка между стойностите на серумния феритин и stiffness index-а, който резултат ние приемаме като доказателство, че самостоятелното изследване на серумния феритин не може да бъде достатъчен и надежден маркер за съдово здраве.

В нашето проучване не е открита връзка между артериалната ригидност и серумния феритин, с което се потвърждават публикуваните през 2002 г. данни от *Cheung et al.* за липсваща корелация между тях. В друго проучване обаче, проведено от *Gedikli et al.* през 2007 год. сред

турски пациенти с БТМ, се доказва, че параметрите на аортната ригидност могат да имат значителна връзка със стойностите на серумния феритин.

Артериалната ригидност е обект на изследване и търсене на корелационни зависимости не само при симптоматични пациенти с БТМ. В проучване на *Stakos et al.* се установява, че при асимптоматични пациенти с таласемия, които нямат значителен железен свръхтовар, тя е свързана с увеличена маса на лявата камера и дилатация на лявото предсърдие. На базата на тези резултати авторите правят заключението, че артериалната ригидност може да се използва като маркер за ранно сърдечно-съдово заболяване и съдово засягане при асимптоматични пациенти с БТМ без значително натоварване с желязо.

3.5 Корелационни зависимости между спленектомията и ЕТ параметрите на двете каротидни артерии, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациенти с БТМ

Резултати към задача 10: *Да се изследват корелациите между спленектомията и ЕТ параметрите на двете каротидни артерии, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациенти с БТМ.*

3.5.1 Корелационни зависимости между спленектомията и ЕТ параметрите на двете каротидни артерии при пациенти с БТМ

На *Табл. 33* са представени корелационните зависимости между спленектомията и ЕТ показателите на **дясна каротидна артерия**, а на *Табл. 34* – корелационните зависимости между спленектомията и ЕТ показателите на **лява каротидна артерия**.

Табл. 33. *Корелационни зависимости между спленектомията и ЕТ показателите на дясна каротидна артерия при пациентите с БТМ*

		β -stiffness (R)	Ep (R)	AIx (R)	AC (R)	PWV β (R)
Спленектомия	Spearman's rho	.301	.273	-.003	-.240	.266
	p	0.066	0.097	0.988	0.146	0.107

(R): дясна обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Spearman* получихме следните резултати:

- Липса на значими корелации между спленектомията и показателите от echo-tracking методиката при дясната обща каротидна артерия.

Табл. 34. Корелационни зависимости между спленектомията и ET показателите на лява каротидна артерия при пациентите с БТМ

		β -stiffness (L)	Ep (L)	AIx (L)	AC (L)	PWV β (L)
Спленектомия	Spearman's rho	.407*	.395*	.063	-.266	.382*
	p	0.011	0.014	0.706	0.107	0.018

(L): лява обща каротидна артерия

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Spearman* получихме следните резултати:

- Умерена положителна връзка между спленектомията и стойностите на β -stiffness (L) (**rho=0.407, p=0.011**)
- Умерена положителна връзка между спленектомията и стойностите на Ep (L) (**rho=0.395, p=0.014**)
- Липса на значима корелация между спленектомията и нивата на AIx (L) (rho=0.063, p=0.706) и AC (L) (rho= - 0.266, p=0.107)
- Умерена положителна връзка между спленектомията и стойностите на PWV β (L) (**rho=0.382, p=0.018**).

3.5.2 Корелационни зависимости между спленектомията и показателите на липидния профил и липидните индекси при пациенти с БТМ

На *Табл. 35* са представени корелационните зависимости между спленектомията и показателите на липидния профил при пациентите с БТМ, а на *Табл. 36* – корелационните зависимости с липидните индекси.

Табл. 35. Корелационни зависимости между спленектомията и показателите на липидния профил

		TC	LDL	HDL	TG
Спленектомия	Spearman's rho	.564**	.599**	.073	.422
	p	0.0001	0.0001	0.661	0.422

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Spearman* получихме следните резултати:

- Силна положителна връзка между спленектомията и стойностите на общия холестерол (**rho=0.564, p=0.0001**)

- Силна положителна връзка между спленектомията и нивата на LDL-холестерола (**$\rho=0.599$, $p=0.0001$**)
- Липса на значима корелация между спленектомията и стойностите на HDL-холестерола ($\rho=0.599$, $p=0.661$) и триглицеридите ($\rho=0.422$, $p=0.422$).

Табл. 36. Корелационни зависимости между спленектомията и липидните индекси при пациентите с БТМ

		CRI-I	CRI-II	AIP	AtC	non-HDL
Спленектомия	Spearman's rho	.298	.422 ^{**}	-.033	.281	0.567 ^{**}
	p	0.069	0.008	0.845	0.088	0.0001

При провеждане на корелационен анализ по метода на *Spearman* получихме следните резултати:

- Умерена положителна връзка между спленектомията и нивата на CRI-II (**$\rho=0.422$, $p=0.008$**)
- Силна положителна връзка между спленектомията и нивата на non-HDL-холестерол (**$\rho=0.567$, $p=0.0001$**)
- Липса на значима корелация между спленектомията и стойностите на CRI-I ($\rho=0.298$, $p=0.069$), AIP ($\rho=-0.033$, $p=0.845$) и AtC ($\rho=0.281$, $p=0.088$).

Обсъждане:

Получените от нас резултати демонстрират силна положителна връзка между спленектомията и стойностите на LDL-холестерола ($\rho=0.599$, $p=0.0001$) и общия холестерол ($\rho=0.564$, $p=0.0001$). Силна положителна връзка на спленектомията е установена и с нивата на non-HDL-холестерол ($\rho=0.567$, $p=0.0001$), а умерена положителна – с нивата на CRI-II ($\rho=0.422$, $p=0.008$). По отношение на връзката между спленектомията и показателите за артериална ригидност се установява умерена положителна връзка със стойностите на β -stiffness (L) ($\rho=0.407$, $p=0.011$), с Ер (L) ($\rho=0.395$, $p=0.014$) и с PWV β (L) ($\rho=0.382$, $p=0.018$). Получените от нас резултати са съвместими с публикуваните данни от други експериментални и клинични проучвания и базирайки се на тяхната сигнификантност, ние приемаме, че рискът от ССЗ е по-голям при спленектомирани в сравнение с неспленектомирани пациенти с БТМ.

Още през 70-те години на миналия век *Robinette* и *Fraumeni Jr.* наблюдават по-големи промени в липидния профил и по-висока смъртност

от кардиоваскуларни събития при войници, които са били спленектомирани по време на Втората световна война (*Dennis Robinette, 1977*). В следващите години са провеждани многобройни проучвания с животни и с хора, които показват идентични резултати. Една от причините за това е намалената активност на ретикулоендотелната система при спленектомирани индивиди, което нарушава катаболизма на LDL-холестерола. Нашите резултати са в подкрепа на това твърдение, установявайки по-високи нива на LDL-холестерол при пациентите със спленектомия ($\rho=0.599$, $p=0.0001$). *Asai et al.* през 1988 год. установяват, че при спленектомирани зайци се развива атеросклероза по-често в сравнение с неспленектомирани поради по-високите серумни нива на триглицериди, общ холестерол и LDL-холестерол и по-ниските на HDL-холестерол. *Petroianu et al.* през 2006 год. също наблюдават по-ниски стойности на HDL-холестерол и по-високи на общ холестерол и LDL-холестерол при женски плъхове. Авторите доказват, че парциалната спленектомия не води до подобни метаболитни промени, което доказва важната роля на слезката за липидния метаболизъм.

През 2012 г. *Bordbar et al.* изследват липидния профил на 100 пациенти с БТМ на възраст 21.1 ± 4.6 год. в Иран и подобно на получените от нас резултати съобщават за по-високи стойности на общ холестерол и LDL-холестерол при спленектомирани пациенти. Няколко години по-късно *Hezaveh et al.* провеждат подобно проучване в Иран сред 41 спленектомирани и 42 неспленектомирани пациенти с БТМ на възраст между 18 и 30 год. Сред спленектомирани пациенти се установяват по-високи стойности на LDL-холестерол, триглицериди, CRI-I и CRI-II и по-ниски стойности на HDL-холестерол. Техните резултати са подобни на тези, получени в нашето и други проучвания, и потвърждават направените изводи, че спленектомирани пациенти имат по-висок риск от развитие на кардиоваскуларни събития.

Boudrahem-Addour et al. изследват липидния профил и нивата на ОС при 46 пациенти с БТМ на средна възраст 19 год., като ги сравняват със здрави контроли. Подобно на получените от нас резултати стойностите на CRI-II са били по-високи сред спленектомирани пациенти ($p<0,05$). За разлика от нас, изследователският екип доказва и по-високи стойности на CRI-I ($p<0,05$). Получените от нас по-високи стойности на LDL-холестерол, non-HDL-холестерол, CRI-II, PWV β (L), β -stiffness (L) и Ep (L) при преживелите спленектомия пациенти с БТМ в сравнение с

неспленектомираните ни дава основание да направим заключението, че спленектомията е допълнителен рисков фактор за сърдечно-съдови усложнения при БТМ. Имайки предвид това обстоятелство, ние препоръчваме при тези пациенти мониториращите процедури за оценка на липидния и сърдечно-съдовия статус да бъдат провеждани чрез адаптиран риск-специфичен алгоритъм.

V. Изводи

1. Сравнени със здрави контроли, пациентите с БТМ се презентират с достоверно по-високи стойности на сърдечна честота (СЧ), диастолно налягане (ДАН) и средно артериално налягане (СрАН). Липсват значими различия за систолно артериално налягане (САН) и пулсово налягане (ПН).
2. Сравнени със здрави контроли, пациентите с БТМ се презентират с достоверно по-ниски стойности на хематологичните показатели Hb, Ery и Hct и достоверно по-високи стойности на серумно желязо и серумен феритин.
3. Сравнени със здрави контроли, пациентите с БТМ демонстрират достоверни разлики в параметрите на липидната обмяна – по-ниски стойности на общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол и по-високи стойности на триглицериди. Налице са достоверно по-високи стойности на атерогенните липидни индекси CRI-I и AIP.
4. Сравнени със здрави контроли, пациентите с БТМ демонстрират по-високи серумни концентрации на малондиалдехид (МДА) без наличие на статистическа достоверност.
5. Сравнени със здрави контроли, по отношение на echo-tracking (ET) параметрите, пациентите с БТМ демонстрират достоверно по-високи стойности на артериален комплайънс (AC) (R). Липсват значими различия при параметрите за локална артериална ригидност (AP) на каротидните артерии двустранно – β -stiffness index, PWV β , модул на еластичност (Er) и аугментационен индекс (AIX).
6. При пациенти с БТМ е налице достоверна позитивна корелация на нивата на серумен феритин с някои показатели на липидната обмяна – общ холестерол, LDL-холестерол и триглицериди и с липидните индекси CRI-I, CRI-II, AtC и non-HDL-холестерол.
7. При пациенти с БТМ е налице достоверна позитивна корелация на стойностите на хемоглобина с някои показатели на липидната обмяна – общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол и липидните индекси AIP и non-HDL-холестерол.
8. При пациенти с БТМ е налице достоверна корелация между някои echo-tracking (ET) параметри за артериална ригидност на двете

каротидни артерии с възрастта, пола, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси:

- позитивна корелация между възрастта и β -stiffness index (R), β -stiffness index (L), PWV β (R), PWV β (L), Ep (R), Ep (L), AC (R)
 - позитивна корелация между пола и β -stiffness (R), β -stiffness (L), Ep (L) и PWV β (L), по-силно изразена при жените
 - отрицателна корелация между пола и AC (R) и AC (L), със силна зависимост на високите нива сред мъжете
 - позитивна корелация между β -stiffness индекса на двете каротидни артерии и общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, CRI-I, CRI-I и AtC.
- 9.** При пациенти с БТМ липсват значими зависимости между ET показателите за артериална ригидност с нивата на серумен феритин и МДА.
- 10.** При пациенти с БТМ е налице достоверна позитивна корелация между спленектомията и някои ET показатели за артериална ригидност – β -stiffness (R), β -stiffness (L), Ep (L) и PWV β (L). Значими позитивни корелации са налице и с общ холестерол, LDL-холестерол, CRI-II и non-HD-холестерол.

VI. Приноси на дисертационния труд

С оригинален характер

- За първи път в България се прави оценка на липидните профили и липидните индекси при пациенти с БТМ и се анализира връзката им с показатели за желязен свръхтовар, оксидативен стрес и артериална ригидност.
- За първи път в България се измерва ригидността на каротидните артерии при пациенти с БТМ посредством echo-tracking методика.

С научно-практичен характер

- Изчисляването на липидните индекси е потенциален клиничен инструмент за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с БТМ.
- Определянето на ригидността на каротидните артерии чрез ехографската методика echo-tracking е достъпен, неинвазивен и полезен метод за оценка на съдовото здраве при деца и млади възрастни и може да се включи в алгоритъма за проследяване на пациентите с БТМ.
- Идентифицирането на субклинична съдова увреда е потенциален подход за скрининг и превенция на сърдечно-съдови усложнения при пациентите с БТМ.

С потвърдителен характер

- При деца и млади възрастни с БТМ се наблюдават промени в липидния профил и липидните индекси.
- При деца и млади възрастни е налице положителна корелация между липидните индекси и показателите за артериална ригидност.
- Скоростта на пулсовата вълна и артериалната ригидност се увеличават с възрастта.
- Спленектомията корелира с по-тежка дислипидемия и артериална ригидност.

VII. Заключение

Напредъкът в хематологичния контрол и увеличената продължителност на живот при пациенти с БТМ резултира през последните декади в прогресивно нарастване на риска от акцелерирана атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания. Изхождайки от тази проблематика, ние формулирахме мотивите на дисертационния труд в мониторирането на съдовото здраве, клиничните специфики на ранните съдови промени и предикцията за терапевтичното им повлияване.

Нашите сравнителни анализи върху пациенти с БТМ от българска популация предоставят възможност за лабораторни и клинични паралели с вече общоприети парадигми за съдово увреждане и прогнозиране на риска. Биохимичната оценка на липидните профили/индекси и промените в еластичността/ригидността на каротидните артерии се оказват ефективни подходи за стратифициране на сърдечно-съдовия риск. От друга страна, намерените от нас конкретни параметри и корелации са потенциален субстрат за риск-базирани алгоритми за проследяване и избор на лекарствени превенции.

Анализирайки патофизиологичната верига – от оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, променена съдова еластичност до артериална ригидност, нашите резултати и заключения предлагат достъпен, мултимодален и повторяем клиничен ракурс към проблема за модерна съдова грижа при пациенти с БТМ.

VIII. Научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд

Публикации:

1. Ганева К., Шивачев П., **Петрова К.** Промени в сърдечната функция, свързани с железен свръхтовар при млади пациенти с бета-таласемия майор – какво сме научили до момента. Нови методи за ранна диагностика. *Педиатрия* 2021; *Supplementum*: 22-26
2. **Петрова К.**, Ендотелна дисфункция при бета-таласемия. *Варненски медицински форум* 2023; т. 12, Online first
3. **Петрова К.**, Ганева К. Оксидативен стрес при пациенти с бета-таласемия майор. *Педиатрия* 2023; 2:13-16

Участия:

1. **К. Петрова.** Оксидативен стрес при бета-таласемия майор. Първа работна среща *Редки доброкачествени хематологични заболявания*. Сливен, 18-20.03.2022
2. **К. Петрова.** Оксидативен стрес и ендотелна дисфункция при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор. Научна конференция *60 години Катедра „Педиатрия“*, МУ-Варна. Свети Влас, 6-8.10.2023

Благодарности

В заключение изказвам благодарности на:

- Научния ми ръководител проф. д-р Валерия Калева – за търпението и съветите, за вярата в моите възможности, за оказаната помощ за разработването и написването на настоящия дисертационен труд
- Научния ми ръководител доц. д-р Мария Димова – за това, че беше неотлъчно до мен при навлизането ми в непознатия свят на доплеровата ехография и за оказаната помощ при осъществяването на образните изследвания
- Проф. д-р Яна Бочева и колегите от Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“ – за извършването на експерименталното изследване на нивата на оксидативен стрес. Благодаря за съдействието!
- Доц. Силвия Николова – за помощта при обработката на получените данни и за окуражителните думи в труден момент
- Всички пациенти и здрави доброволци, които дадоха съгласието си за участие в научноизследователския проект, послужил като основа на настоящия дисертационен труд
- Веселин Младенов и д-р Яница Димитрова – за това, че извървахме този път заедно
- Моето семейство – за подкрепата и разбирането в трудните моменти.