

ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ

Кристина Петрова

*Клиника по детска клинична хематология и онкология,
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Катедра „Педиатрия“, Медицински университет – Варна*

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN BETA-THALASSEMIA

Kristina Petrova

*Paediatric Haematology and Oncology Clinic, St. Marina University Hospital, Varna
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Съдовият ендотел е динамична ендокринна структура, която участва активно в поддържането на съдовата хомеостаза. Ендотелната дисфункция е маркер за съдова увреда, която обикновено стои в основата и дава началото на сърдечно-съдовите заболявания. Установяването на ендотелната дисфункция има голямо клинично значение и може да се докаже чрез изследване на различни клетъчни маркери или чрез функционални проби.

Артериалната ригидност възниква в резултат на ендотелно увреждане. Нейното установяване е в помощ при диагностицирането на атеросклерозата и сърдечно-съдовите болести и е маркер за повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Един от основните методи за оценка на артериалната ригидност е измерването на скоростта на пулсовата вълна, която е независим рисков фактор за бъдещи сърдечно-съдови събития и обща смъртност.

При пациентите с бета-таласемия майор (БТМ) свързаната със свободното желязо пероксидативна тъканна увреда е асоциирана с висок риск от развитие на ендотелна дисфункция и артериална ригидност. Увеличената продължителност на живота и тревожното разпространение на класическите сърдечно-съдови рискови фактори като диабет, артериална хипертония и тютюнопушене водят до повишен риск от настъпване на акцелерирана атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания при пациентите с БТМ.

Оценката на съдовата увреда и оксидативният стрес при пациентите с БТМ продължава да е обект на многоцентрови изследвания пора-

ABSTRACT

The vascular endothelium is a dynamic endocrine structure that actively contributes to the maintenance of vascular homeostasis. Endothelial dysfunction, which serves as a marker of vascular damage, often precedes and initiates cardiovascular disease. The identification of endothelial dysfunction holds significant clinical importance and can be achieved through the examination of various cell markers or functional tests.

Endothelial damage leads to arterial stiffness, which aids in the diagnosis of atherosclerosis and cardiovascular diseases, while also acting as a marker for increased cardiovascular morbidity and mortality. Pulse wave velocity measurement is one of the primary methods used to assess arterial stiffness, serving as an independent risk factor for future cardiovascular events and overall mortality.

In patients with beta-thalassemia major (BTM), free iron-related peroxidative tissue damage is associated with a high risk of developing endothelial dysfunction and arterial stiffness. Increased life expectancy and the alarming prevalence of classic cardiovascular risk factors such as diabetes, arterial hypertension, and smoking lead to an increased risk of accelerated atherosclerosis and cardiovascular disease in BTM patients.

Multicenter studies focusing on the evaluation of vascular damage and oxidative stress in BTM patients continue to be conducted in order to enhance early diagnosis, secondary prevention, and timely therapeutic interventions.

Keywords: endothelial dysfunction, oxidative stress, β -thalassaemia major, atherosclerosis, arterial stiffness

ди необходимостта от подобряване на тяхната ранна диагностика, вторична профилактика и своевременно терапевтично повлияване.

Ключови думи: *ендотелна дисфункция, оксидативен стрес, бета-таласемия майор, атеросклероза, артериална ригидност*

Ендотелът е вид епител, който покрива вътрешната повърхност на кръвоносните съдове и служи за граница между циркулиращата кръв и останалите слоеве на съдовата стена. Той е съставен от тънък едноклетъчен слой сквамозни клетки от мезодермален произход, наречени ендотелни клетки (ЕК). Този слой служи не само за механична преграда, но изпълнява и много други функции в организма - ендокринни, паракринни и аутокринни. През 2000 г. Pries et al. установяват, че общата площ на ендотелната повърхност е около 350 m² (1).

Ендотелна функция и дисфункция

Ендотелна функция

Благодарение на стратегическото си разположение и голямата си площ ендотелът участва активно в поддържането на съдовата хомеостаза, регулира съдовия тонус, коагулацията и гладкомускулната пролиферация, осигурява баланс между обема на циркулиращата кръв и този на извънсъдовата течност. В отговор на различни стимули ЕК синтезират и освобождават различни вазоактивни субстанции - азотен оксид (NO), цитокини, адхезионни молекули, ендотелини и др (2). Ендотелните клетки имат роля в различни имунни и възпалителни процеси в организма и е доказано, че вземат участие и в клетъчната пролиферация и ангиогенеза. Защитната им функция е от особено значение за мозъка, тъй като те са част от кръвно-мозъчната бариера, осигурявайки ѝ селективна пропускливост. Ендотелните клетки действат като сито и ограничават преминаването на големи молекули, токсични вещества и микроорганизми в мозъчната тъкан и същевременно пропускат необходимите за функционирането му молекули като кислород, ензими и хормони. Благодарение на своите разнообразни синтетични, метаболитни и бариерни функции ЕК се явяват съществена част от главните структури, поддържащи телесната хомеостаза, и съответно заемат ключово място в патогенезата на различни заболявания.

Ендотелна дисфункция

Различни фактори могат да увредят ЕК и да причинят т. нар. ендотелна дисфункция. Арте-

риална хипертония (АХ), захарен диабет, дислипидемия, стареене на организма, наднормено телесно тегло и затлъстяване, тютюнопушене, липса на физическа активност, прекомерен прием на сол и алкохол, психоемоционален стрес и менопауза са част от причините благоприятстващи и отговорни за съдова ендотелна дисфункция (3). При голяма част от пациентите са налице повече от един от споменатите рискови фактори. Повечето от тях могат да бъдат модифицирани чрез промяна в начина на живот или чрез подходящи медикаменти за разлика от немодифицируемите такива като пол, възраст и фамиленост. Старенето е един от основните фактори, отговорни за ендотелна дисфункция (4). С възрастта съдовете губят своята еластичност и способността да се защитават срещу ендо- и екзогенни неблагоприятни въздействия. Ендотелът губи възможността да изпълнява физиологичните си функции на бариера, нарушава се балансът между вазодилататори и вазоконстриктори в полза на последните и се повишава коагулантната активност (5).

Ендотелната дисфункция се характеризира с генерализиран дефект в хомеостазната функция и с нарушена ендотел-зависима вазодилатация. Ендотелът придобива проинфламаторна активност и протромботични свойства, които се свързват с различни заболявания - хипертония, коронарна артериална болест, хронична сърдечна недостатъчност, периферна съдова болест, тромботични инциденти, хронична бъбречна недостатъчност и системни възпалителни заболявания като ревматоиден артрит и системен лупус еритематодес. Метаанализ, проведен от Lerman et al., доказва, че нарушената ендотелна функция е независим предиктор за сърдечно-съдови усложнения, вкл. сърдечна смърт, миокарден инфаркт и необходимост от реваскуларизация (6). Нарушената ендотелна функция се приема като ранно събитие, отключващо развитието на атеросклерозата и се обсъжда като възможен таргет при нейното лечение. Основни характеристики на ендотелната дисфункция са вазоспазъм, локални промени в коагулация/прокоагулация, абнормна фибринолиза, възпаление и пови-

шена клетъчна пролиферация. Повишената продукция на оксиданти и повишената експресия на рецептори за LDL, VLDL и липопротеин са също част от нейните прояви. Ендотелната дисфункция не е необратима и е възможно да бъде коригирана чрез промяна в начина на живот и с подходящи медикаментозни средства, повлияващи някои от увреждащите фактори - дислипидемия, високо артериално налягане и повишена кръвна захар (7).

Ендотелната дисфункция би могла да се изследва по различни начини - чрез функционални тестове, изследващи способността за вазодилатация в отговор на различни фармакологични или физиологични стимули и чрез отчитане на различни биомаркери, повишаващи се при нейната изява. За такива се приемат циркулиращите в кръвообращението разтворими клетъчно-адхезионни молекули - sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin, sE-selectin, sL-selectin, както и някои по-нови маркери като асиметричен диметиларгинин (ADMA) и ендотелин-1 (8). Според някои автори хомоцистеинът, факторът на Вилебранд и фибриногенът също могат да бъдат приети като показатели, отразяващи наличието на ендотелна дисфункция (9).

Азотен оксид (NO) и ендотелна дисфункция

Вазоактивните вещества, секретирани от ЕК, са *вазодилатори* (NO, простагландин I₂, С-тип натриуретичен пептид и съдов хиперполяризиращ фактор, получен от ендотел) и *вазоконстриктори* (ендотелин, ангиотензин II, простагландин H₂ и тромбоксан A₂). В здравия организъм секреторната активност на ендотела е насочена основно към производството на вазодилатори. При различни заболявания (системна или белодробна хипертония, миокардна исхемия, захарен диабет и др.) или в хода на естественния процес на стареене, секреторният фенотип на ендотела може да се промени в полза на засилен секретия на вазоконстриктори. Секретцията на NO е една от ключовите функции на ЕК и намаленото му производство често се свързва с различни заболявания.

Азотният оксид първоначално е бил известен като „произхождащ от ендотела релаксиращ фактор“ (EDRF) и е описан за първи път от Furchgott и Zawadzki през 1980 г. Около 8 години по-късно Moncada et al. (10) и Ignarro et al. (11) установяват, че EDRF е идентичен с описания от Palmer et al. (12) азотен оксид. За откритието си, че NO действа като сигнална молекула в сърдечно-съдовата и нервната система, Ignarro и Ferid Murad получават Нобелова награда за физиоло-

гия и медицина през 1998 г. (13). Скоро след като е идентифициран като „мистериозен“, произлизащ от ендотела релаксиращ фактор за кръвоносните съдове, NO бързо придобива статут на една от най-важните сигнални молекули в сърдечно-съдовата система. Той е лабилен свободен радикал, който се генерира в организма и функционира като ендогенен медиатор в контрола на системния и микроваскуларен тонус, миокардния контрактилитет, клетъчния нитрозо-редокс баланс и участва в процесите на възпаление и антикоагулация.

Азотният оксид се синтезира в човешкия организъм от аминокиселината L-аргинин под действието на съдържащ се в ендотела ензим NO-синтетаза (азотен оксид синтетаза - NOS). Известни са три изоформи на NOS в зависимост от тъканта, в която са идентифицирани - ендотелна, невронална и индуцирана, която се отнася към макрофагеалната система (14). Различни вещества като хормони, невротрансмитери, пептиди, продукти на коагулационната каскада и метаболитни продукти могат да доведат до промяна в активността на този ензим. Като малка, неутрална и хидрофобна молекула NO е способен да прониква през клетъчните мембрани и да се движи между клетъчните органели, упражнявайки паракринни функции в съдовата стена. В качеството си на ендогенно произведена молекула и свободен радикал NO води до вазодилатация, блокиране на тромбоцитната агрегация и пролиферация на гладкомускулните клетки и така противодейства на развитието на атеротромбоза (15). Разпространението на NO в тъканите е ограничено от бързата му реакция с оксигемоглобина, поради което неговите действия са предимно локални. Изчислено е, че биологичният му полуживот е от порядъка на 1–10 сек, а периметърът на дифузия е 50–1000 µm. Скоро след като са доказани основните биологични действия на NO в съдовете, е установено, че той може да бъде физиологичен медиатор и в други тъкани и органи, напр. в процесите на невротрансмисия и клетъчния имунитет.

В качеството си на регулатор на различни физиологични процеси NO има основна роля в развитието на атеросклеротичния процес, чието първо патоморфологично изменение е лезията на ЕК. Към настоящия момент се приема, че оксидативният стрес, реактивните метаболити на кислорода и продуктите на липидната пероксидация са водеща причина за ендотелното увреждане (16). Самите ЕК отговарят на оксидативния стрес с продукция на реактивни метаболити на

кислорода, които имат много висок афинитет на свързване с NO и допълнително допринасят за неговото инактивиране (17).

Ендотелна дисфункция и бета-таласемия

Таласемичните синдроми са хетерогенна група наследствени заболявания, при които се наблюдава дефектен синтез на една или повече глобинови вериги, участващи в образуването на нормалния хемоглобин. В зависимост от това коя глобинова верига е засегната, се описват два основни типа таласемии - **алфа- и бета-таласемия**. Бета-таласемията е най-често срещаната от групата на таласемичните синдроми и се дължи на намален или напълно липсващ синтез на β -глобин. Съществуват два основни типа бета-таласемия - β^0 -таласемия, при която не се синтезира β -глобин, и β^+ -таласемия, при която синтезът на β -глобин е намален. Бета-таласемията е най-добре проучената моногенна болест, като най-голямо медико-социално значение има тежката ѝ форма - хомозиготната бета-таласемия (бета-таласемия майор (БТМ), анемия на Cooley). БТМ протича с тежка хронична хемолитична анемия, която изисква редовни доживотни кръвопреливания.

Желязното свръхнатрупване (ЖСН), резултат от редовните хемотрансфузии, е едно от най-сериозните усложнения при пациентите с БТМ и най-честата причина за фатален край. Характерни за желязото са неговите прооксидантни свойства, които спомагат за генерирането на свободни радикали (18). Те представляват самостоятелно съществуващи химически частици (атоми, йони, молекули или части от молекули), които притежават един или повече несдвоени електрони на някоя от външните си електронни обвивки (19).

Основната реакция, при която се образуват свободни радикали, е **реакцията на Фентън**:

$H_2O_2 + Fe^{2+} = OH^- + HO^{\cdot} + Fe^{3+}$. В тази реакция желязото повишава своята валентност и взаимодействайки с молекула на диводороден пероксид, се образува хидроксилен радикал, който има свойството да се свързва с различни биомолекули като липиди, протеини и ДНК (20).

Свободните радикали обикновено са нестабилни и силно реактивни, тъй като несдвоените електрони са склонни да образуват двойки с други електрони. Молекулата на кислорода (O_2) при метаболизирането си *in vivo* претърпява редукция на четири електрона, вследствие на което се генерират реактивни кислородни форми (РКФ, ROS). Получените реактивни кислородни форми имат по-голяма реактивност от оригинална-

та кислородна молекула и се наричат активни кислородни видове. Примери за РКФ са супероксид, водороден пероксид, хидроксилни радикали и синглетният кислород (21). Взаимодействието на свободните радикали с клетъчните структури може да доведе до настъпването на разнообразни клетъчни изменения и увреждания, включително до клетъчна смърт. Тези увреди се означават под общото наименование „**оксидативен стрес**“. Концепцията за оксидативен стрес е въведена от Helmut Sies през 1985 г. като „нарушение в баланса прооксидант-антиоксидант в полза на първото, което води до потенциални увреждания“. Използването на термина „стрес“ подчертава неблагоприятните последици, които възникват при нарушаване на съществуващия клетъчен прооксидантно-антиоксидантен баланс (22,23,24).

От много години оксидативният стрес е предмет на широкомащабни изследвания при пациенти с БТМ (25,26). Автори съобщават, че при тези пациенти излишъкът от желязо освен че генерира свободни радикали, увреждащи мускулатурата на съдовата стена, резултира и в редуцирана синтеза на NO, което допълнително води до намаляване на съдовия тонус (27). Прекомерното образуване на РКФ става главно чрез автоокисление на излишните глобинови вериги. Доказано е, че свободният хем и желязният свръхтовар също причиняват оксидативен стрес, участвайки в образуването на РКФ (28,29). Макар че желязо-хелатиращата терапия значително подобрява прогнозата при тези пациенти, сърдечно-съдовият риск остава висок, като явните симптоми обикновено възникват след пубертета (30). Други проучвания показват, че пациентите с бета-таласемия са засегнати от системно възпаление, промени в хемодинамиката и ендотелна дисфункция (31). Ендотелната дисфункция е ранен маркер за развитието на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и следователно това я прави добър потенциален показател при определяне на риска за сърдечно-съдови усложнения при тези пациенти (32,33).

През последните години са публикувани резултати от различни проучвания, доказващи важната роля на оксидативния стрес в патологичната атеросклеротичната сърдечно-съдова болест (АССБ) (34,35). Той е признат за една от основните причини за появата на АССБ поради влиянието му върху тези молекули на съдовия ендотел, които стимулират възпалението, апоптозата, тромбозата и впоследствие формирането на атеросклеротичната плака. Освен това РКФ са част от няколко взаимосвързани клетъчни ме-

таболитни пътища, които имат важен принос за развитието на АССБ (34). Успоредно със специфичната за пациентите с таласемия кардиомиопатия, дължаща се на железен свръхтовар, при тях се установяват и ранни съдови промени, атеросклероза и коронарна артериална болест (36). Морфологичните промени в артериалната стена настъпват след дълга субклинична фаза и се характеризират с постепенно задебеляване на интимата (37). Пациентите с БТМ се приемат за група с висок атерогенен риск поради нарушения железен метаболизъм, предразполагащ към оксидативен стрес (38). При пациентите с БТМ свързаната със свободното желязо в организма пероскидативна тъканна увреда води до артериална ригидност и увеличение на съотношението интима медия на съдовата стена (39). Тези промени настъпват в различна възраст и корелират положително с възрастта и нивата на хемоглобин (Хб), феритин и холестерол (40,41). Клиничната проява на тази съдова увреда се представя с прояви на исхемична болест на сърцето, сърдечна дисфункция и левокамерна (ЛК) недостатъчност, които са едни от най-често срещаните усложнения при пациенти с БТМ (42,43).

Бета-таласемия и сърдечно-съдов риск

През последните години се наблюдава значително увеличаване на продължителността на живота при пациентите с БТМ. Според данни на Farmakis и съавт. при 63% от тях се очаква тя да е около 50 години и в половината от случаите да няма усложнения, свързани с болестта (44). Причините за смърт при тази група пациенти също са променени. Водеща причина в миналото е била сърдечната недостатъчност, резултат от хроничната анемия (в ерата преди хемотрансфузиите) или обременяването с желязо (в годините преди въвеждането на хелатиращата терапия), последвана от инфекциозните усложнения (45,46). След въвеждането на стандартното хелатиращо лечение и редовното мониториране на ЖСН сърдечните усложнения са намалели драстично, но все още остават една от водещите причини за фатален изход при тези пациенти. С увеличаване продължителността на живота при пациентите с БТМ се очаква да се промени и спектърът на асоциираните с трансфузионно-зависимата анемия съпътстващи заболявания. По-голямата възраст в съчетание с хроничната експозиция на оксидативен стрес и приемът на специфични за болестта медикаменти могат да ускорят изявата на заболявания, които не са били наблюдавани в предходните десетилетия.

Атеросклеротично обусловените сърдечно-съдови заболявания са водеща причина за смърт сред общото население и представляват около една трета от смъртните случаи (Heart disease statistics, 2019). Сърдечно-съдовите заболявания са резултат както от наличието на наследствени фактори, така и от фактори от обкръжаващата околна среда (47). Един от известните рискови фактори за развитието и прогресията на атеросклерозата и ССЗ е натрупването на желязо в организма (48). Както вече стана ясно, ЖСН подпомага развитието на атеросклеротични плаки и катализира продукцията на свободни радикали, които от своя страна увеличават риска от развитие на исхемични сърдечно-съдови инциденти (49). Salonen et al. (50) доказват, че високите феритинови концентрации (>200 mg/L) са свързани с 2,2 пъти по-висок риск от остър миокарден инфаркт при мъже (51). Преди последното десетилетие атеросклеротичните съдови промени и свързаните с тях ССЗ са били с ниска честота при пациентите с БТМ и това се обяснява с тяхната ограничена преживяемост и наследствено обусловени по-ниски нива на холестерол. Увеличената продължителност на живота и тревожното разпространение на класическите сърдечно-съдови рискови фактори като диабет, АХ и тютюнопушене водят до повишен риск от настъпване на акцелерирана атеросклероза и ССЗ и сред тази група пациенти.

Оценката на ранната съдова увреда и оксидативния стрес при пациентите с БТМ е актуален проблем и широко застъпена област в световната медицинска наука. Имайки предвид, че състоянието на артериите показва в голяма степен биологичната възраст на организма, съвременните изследвания са насочени към търсене на показатели за ранно съдово увреждане и терапевтични подходи за неговото повлияване.

Артериална ригидност

Артериалната ригидност (АР) е показател, който описва физичните свойства на съдовата стена, които се влияят от нейните морфологични и функционални характеристики. Артериалната ригидност отразява степента на разтягане на големите съдове в отговор на изтласквания от сърдечния мускул ударен обем и характеризира промените, които настъпват в интима медия на съдовата стена (52). В хода на физиологичния процес на стареене артериалната стена от еластична става ригидна. Не само възрастта, но и традиционните сърдечно-съдови рискови фактори оказват негативно влияние върху АР. Заболявания като АХ, захарен диабет, хиперлипиде-

мия и хронично бъбречно заболяване могат да ускорят този процес (53). Увеличеното средно артериално налягане допринася за развитие на АР, повишавайки хемодинамичния стрес върху артериалната стена (54). Намалена артериална еластичност и респ. повишена артериална ригидност възникват в резултат на ендотелно увреждане и дисфункция. Ендотелната дисфункция е маркер за съдово увреждане, който може да се наблюдава преди развитието на атеросклеротична лезия. Доказано е в предишни проучвания, че повишената АР е маркер за повишена сърдечно-съдова смъртност и заболяемост (55).

Хемодинамични принципи

С контракцията на лявата камера се създава вълна на повишено налягане, изтласква се определен обем кръв в аортата и така се генерира пулсова вълна, разпространяваща се в циркулаторната система с определена скорост. Пулсовата вълна се движи от центъра към периферията със скорост, която зависи от артериалната разтегливост, респ. артериалната ригидност. Разпространението на пулсовата вълна в големите артерии е обикновено със скорост от около 5–6 m/s. Скоростта варира и в зависимост от артериалното налягане и от физичните особености на съдовата стена. Тъй като по-малките артерии имат по-малка разтегливост от аортата, скоростта в тях е по-голяма.

Скоростта на разпространение на пулсовата вълна се променя с възрастта заради настъпващите промени във физичните характеристики на артериалните стени. Затова може да се заключи, че скоростта нараства с напредването на възрастта. Съществува пряка зависимост между скоростта на кръвния ток и тази на пулсовата вълна, а именно в големите артерии кръвният ток се движи значително по-бавно от пулсовата вълна. Еластичните свойства на артериите се различават по хода на артериалното дърво, като проксималните артерии са по-еластични, а дисталните са по-ригидни (56). Пулсовата вълна се разпространява по-бързо през ригидни съдове и това прави скоростта на пулсовата вълна (СПВ) важен показател за ригидността на съответния сегмент от артерията. Повишена СПВ, като отражение на артериалната ригидност, е известно, че е индикатор за атеросклероза и може да се използва за идентифициране на пациенти, които имат повишен сърдечно-съдов риск (57).

Скоростта на пулсовата вълна е надежден признак за оценка на сърдечно-съдовия риск в доклиничния етап на ССЗ и при т. нар. маскирана АХ. Много проучвания показват, че пови-

шената съдова ригидност, ендотелната дисфункция, централното аортно и централното пулсово налягане имат прогностична стойност за възникване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

При разпространението си дистално пулсовата вълна е възможно да срещне съпротивление поради разликите в артериалния диаметър. Това може да я усили или да предизвика частично отражение. Кривата на налягането представлява сбор от права и обратна (отразена) вълна. Отразената вълна усилва началната и определя налягането и формата на пулсовата вълна. В еластичните съдове, тъй като СПВ е ниска, отразените вълни се връщат до аортния корен в диастола, т. е. при затворена аортна клапа. При наличие на артериална ригидност обаче скоростта на пулсовата вълна става по-бърза и отразените вълни се връщат по-рано до аортния корен, още в късна систола. Формата на пулсовата вълна се променя и се повишава систолното налягане. Този феномен представлява т. нар. *индекс на усилване* (аугментационен индекс, *augmentation index*, AI). Той е индиректен показател за артериална ригидност. Аугментационният индекс се дължи на отразената пулсова вълна и по стойностите му може да се съди за физичните свойства на съдовата стена и по-специално за ригидността на аортата. Индексите, които отразяват характеристиките на отразената вълна (като AI), представляват независим предсказващ фактор за развитие на ССЗ (58).

Ранното връщане на отразената вълна води до увеличено централно САН и централно пулсово налягане. Причина е и за увеличено преднатоварване, увеличена левокамерна маса, левокамерна хипертрофия и сърдечна недостатъчност. Налице е намалена коронарна перфузия по време на диастолата, което увеличава риска от миокардна исхемия.

Методи за оценка на артериалната ригидност

Артериалната ригидност може да бъде оценена чрез различни методи - инвазивни и неинвазивни. Измерването ѝ помага за оценката на сърдечно-съдовия риск и допълва останалите рискови фактори (АХ, липиден статус, кръвна глюкоза).

Съществуват три основни начина за оценка на артериалната ригидност: измерване на скоростта на разпространение на пулсовата вълна (СПВ), анализ на пулсовата вълна и локално измерване на съдовата ригидност (59).

Измерване на скоростта на пулсовата вълна (СПВ, pulse wave velocity, PWV), преминаваща през определен съдов участък, е неинвазивно изследване и може да се извърши върху различни артериални сегменти - каротидно-феморален (cf-PWV), брахио-глезенен (ba-PWV) или в една-единствена точка на съда (PWV β) (60). Измерването на каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна (СПВ) е златен стандарт в измерването на артериалната ригидност. Оценяването на AP чрез измерване на скоростта на пулсовата вълна или чрез изчисляване на индекса на аугментационното налягане е включено в препоръките на Европейското кардиологично дружество (септември 2021 г.) като метод за оценка на сърдечно-съдовия риск (61). За оценка на AP могат да се използват различни измерващи устройства - тонометрични, ултразвукови, осцилометрични и магнитно-резонансни.

Предпочитаният метод от неинвазивните възможности за оценка на съдова патология, артериална ригидност и ендотелна дисфункция е **ултразвуковото изследване (УЗ)**. Методът е широко достъпен, с голямо клинично значение поради липсата на лъчево натоварване и способността за съчетаване с интервенционални манипулации. Има възможност да се използва при деца и при критично болни. Ултразвуковото изследване на каротидните съдове е процедура в два етапа (duplex). С *B-mode* техниката се изобразяват добре двуразмерно съдовите структури - вени, артериални плаки, аневризми и др. Допълнително за изследване на кръвотока в тези съдове се добавя *Доплерова сонография*.

Доплеровият ефект е описан за първи път през 1843 г. от Christian Andreas Doppler, австрийски физик и математик и описва промяната в честотата на звукови вълни от движещ се източник или приемател. Честотата нараства, когато източникът и приемателят са близо един до друг и намалява с тяхното отдалечаване. В медицината Доплеровият ефект се използва за изследване на кръвотока в артериалните и венозните съдове.

Ултразвуковото изследване на каротиди включва и **спектрален анализ**, който оценява скоростта на кръвотока чрез едновременно използване на визуален и звуков сигнал и изчисляване на *резистивен (RI)* и *пулсативен (PI)* индекси, които характеризират артериалния кръвоток. Тези индекси отразяват съдовата резистентност и зависят от скоростта на кръвния ток по време на систола и диастола. Пулсативният индекс (PI) е описан за първи път през 1975 г. от

Raymond Goslin, британски биофизик и се изчислява по следната формула:

$$PI = (V_p - V_d) / V_m, \text{ където}$$

V_p е максимална систолна скорост в съда; V_d е минималната диастолна скорост и V_m е средната скорост.

Резистивният индекс (RI), известен още като индекс на Pourcelot, е описан през 1974 г. и се изчислява по формулата:

$$RI = (V_p - V_d) / V_p, \text{ където}$$

V_p е максимална систолна скорост в съда; V_d е минималната диастолна скорост.

Резистивният индекс (RI) е един от най-често използваните съдови ултразвукови индекси поради своята простота. Той е пропорционален не само на съдовото съпротивление, но и на съдовия комплайънс. Когато съдът се стеснява и съпротивлението на потока се увеличава, RI ще се увеличи.

Апланационната тонометрия на каротидната артерия е неинвазивен методи, който може да даде информация за централното аортно налягане и да направи анализ на пулсовата вълна. Той включва редица показатели, които отразяват индиректно артериалната съдова ригидност - централно аортно налягане, централно пулсово налягане, аортен индекс на усилване, левокамерно следнатоварване и др. (62,63).

Друг модерен, неинвазивен метод е **ехо-трекинг техниката (Echo-Tracking, ET)**. Тази методика дава възможност да се измери локалната ригидност на артериалната стена посредством ултразвук в *B-mode*. Предпочитани места за изследване са общата каротидна или феморална артерия поради анатомичната им локализация. Чрез нея се оценяват пет показателя на артериална ригидност: β индекс на артериална ригидност, еластичен индекс налягане-стрейн - E_p , артериален комплайънс - AC , Индекс на усилване/аугментационен индекс - AI , и локално изчислена скорост на пулсовата вълна в една точка на каротидната артерия, намираща се на 1.5–2 см от нейната бифуркация - $PWV\beta$ (64).

При инвазивните методи се измерва директно централното аортно налягане (ЦАН) и налягането в лявата камера и се записва по време на няколко сърдечни цикъла. Централното аортно налягане, за разлика от периферните систолно (САН) и диастолно (ДАН) аортно налягане, е много по-значим предиктор за ССЗ. 10 mmHg увеличение на ЦАН води до 11% увеличение на ССЗ (65). Инвазивното измерване се осъществява чрез катетър, който се въвежда в лумена на съда посредством артериална пункция и който

регистрира вълновата функция и измерва систолното и диастолното аортно налягане. Инвазивното изследване е златен стандарт за оценка на АР, но нуждата от пунктиране на артериален съд, приложението на йодно контрастно вещество и рентгеновото облъчване излагат пациентите на значителен риск.

Методи за оценка на ендотелна дисфункция

Инвазивен метод за оценка на ендотелна дисфункция е венозна оклузивна плетизмография. При този метод се измерва вазомоторният отговор на дисталните резистентни съдове по време на инфузия на ацетилхолин в брахиалната артерия. Друг инвазивен начин за оценка е чрез интравенозна инфузия на ацетилхолин, който активира мускариновите рецептори и причинява ендотел-зависимата вазодилатация и констрикция на гладкомускулните клетки. При здрави лица се наблюдава вазодилатация, но при ендотелна дисфункция се регистрира вазоконстрикция (66). Описаните методи са добре проучени, но инвазивната им същност не позволява широко приложение. Предпочитат се неинвазивни методи, които могат да се използват както за оценка на сърдечно-съдов риск, така и за проследяване при лечение.

Златен стандарт за неинвазивна оценка на ЕД е поток-медираната вазодилатация. С помощта на ултразвук с висока резолюция се измерва диаметърът на брахиалната артерия в отговор на стимули, предизвикващи реактивна хиперемия (67).

Друг неинвазивен метод за оценка на ендотелна дисфункция е периферна артериална тонометрия (ПАТ). Каротидната, брахиалната и радиалната артерия могат да бъдат изследвани, защото са повърхностно разположени, съответно се палпират лесно. В хода на изследването върху съда се поставя датчик с вграден пиезокристал, който отчита промените в кръвотока по време на сърдечния цикъл. Чрез пиезокристалта те се преобразуват в електрически импулси, които след това се анализират от специален софтуер (68,52). Този метод се основава на същите физиологични механизми като поток-медираната вазодилатация, предизвиквайки преходна исхемия в горния крайник като стимул за реактивна вазодилатация. Маншет се поставя в областта на предмишницата и се надува над систолното налягане след запис на изходното ниво. Предизвика се 5-минутна оклузия на артерия брахиалис и след това маншетът се отпуска. Осъществява се физиологична оценка на ендотелната функция, т. е. отговор към стимули, които предизвик-

ват NO-зависима вазодилатация, медирана от ендотела (69). При нормален синтез на азотен оксид, след оклузия на кръвотока в съда, настъпва вазодилатация. От 2003 г. ендотелната дисфункция, измерена чрез периферна артериална тонометрия, е успешно включена във Фрамингамското проучване (Framingham Heart Study). Проучването доказва сигнификантна обратнопропорционална връзка между ендотелната дисфункция, измерена с периферна артериална тонометрия, и сърдечно-съдовите рискови фактори, включващи пол, индекс на телесна маса, общ/HDL холестерол, захарен диабет и тютюнопушене (70).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съдовият ендотел е динамична ендокринна структура, която участва активно в поддържането на съдовата хомеостаза. Ендотелната дисфункция е свързана с провъзпалителна и протромботична активност, с повишен оксидативен стрес и е важен предшественик на атеросклерозата. Редица автори доказват ендотелна дисфункция и повишена артериална ригидност при пациенти с бета-таласемия майор. Оценката на ранната съдова увреда и оксидативния стрес при тази група пациенти е актуален проблем в световната наука. Състоянието на артериите показва в голяма степен биологичната възраст на индивида, а промените обикновено започват в детска възраст. Поради своевременната и адекватна грижа за пациентите с бета-таласемия майор продължителността на живота им се увеличава значително и има тенденция за достигане на тази на общото население. Очаква се да се промени и спектърът на съпътстващите заболявания, с които тези пациенти ще се сблъскат.

Застаряването на пациентите с бета-таласемия майор, както и тревожното разпространение на сърдечно-съдови рискови фактори, свързани с обременяването с желязо, диабет и тютюнопушене, водят до повишен риск от атеросклероза и ССЗ и сред тази група пациенти. Наличието и прогресията на съдово увреждане може да бъде проследявано ултразвуково в най-достъпната за това област - каротидните артерии, чрез измерване на дебелината на каротидната интима-медия и артериалната еластичност. Редица автори препоръчват рутинното провеждане на доплерово ултразвуково изследване на каротиди при пациенти с БТМ, тъй като методът е достъпен, неинвазивен и полезен за ранно установяване на субклинична атеросклероза с оглед навременна

терапевтична намеса чрез комплексни медикаментозни и немедикаментозни мерки.

ЛИТЕРАТУРА

- Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2000;440(5):653–66.
- Николов ПФ. Ендотелна дисфункция и коронарна болест. Пловдив: Лакс Бук; 2019.
- Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther.* 2004;102(1):87–96.
- Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney JF, et al. Clinical Correlates and Heritability of Flow-Mediated Dilatation in the Community: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;109(5):613–9.
- Feher A, Broskova Z, Bagi Z. Age-related impairment of conducted dilation in human coronary arterioles. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2014;306(12).
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: Cardiac events. *Circulation.* 2005;111(3):363–8.
- Gao J, Pan X, Li G, Chatterjee E, Xiao J. Physical Exercise Protects Against Endothelial Dysfunction in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(3):604–20.
- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
- Денева Т. Серумни маркери за ендотелна дисфункция при атеросклероза. Пловдив, 2022: Лакс Бук.
- Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol.* 2006;147(SUPPL. 1):193–201.
- Ignarro LJ. Nitric oxide is not just blowing in the wind. *Br J Pharmacol.* 2019;176(2):131–4.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524–6.
- Dulce RA, Kulandavelu S, Schulman IH, Fritsch J, Hare JM. Nitric Oxide Regulation of Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. Third Edit. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology: Third Edition.* Elsevier Inc.; 2017. 313–338 p.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):1–13.
- Adams MR, Kinlay S, Blake GJ, Orford JL, Ganz P, Selwyn AP. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: Mechanisms in the genesis of ischemic syndromes. *Annu Rev Med.* 2000;51:149–67.
- Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):1–38.
- Saenz-Medina J, Muñoz M, Rodríguez C, Sánchez A, Contreras C, Carballido-Rodríguez J, et al. Endothelial Dysfunction: An Intermediate Clinical Feature between Urolithiasis and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):1–19.
- Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(2):321–36.
- Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro AG. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen.* 2022;2(2):48–78.
- Khalid M, Hassani S, Abdollahi M. Metal-induced oxidative stress: an evidence-based update of advantages and disadvantages. *Curr Opin Toxicol.* 2020;20–21:55–68.
- Yuji T and. What is oxidative stress ? 2002;124(11):271–6.
- Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants.* 2020;9(9):1–6.
- Liebert MA, Jones DP. Redefining Oxidative Stress. 2006;8.
- Helmut Sies, Carsten Berndt DPJ. Oxidative stress. *Vitiligo.* 2010;(April):231–7.
- Mohammed NA, Rasoul HFA. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Single-Center Study. *Med J Cairo Univ.* 2020;88(12):2147–55.
- Shazia Q, Mohammad ZH, Rahman T, Shekhar HU. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in beta thalassemia major patients: A review of the literature. *Anemia.* 2012;2012.
- Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:1–9.
- Desai SN, Farris FF, Ray SD. Lipid Peroxidation. Third Edit. Vol. 2, *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition.* Elsevier; 2014. 89–93 p.
- Maria Sposi N. Oxidative Stress and Iron Overload in β -Thalassemia: An Overview. *Beta Thalass.* 2020;
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood.* 2004;104(1):34–9.
- Detchaporn P, Kukongviriyapan U. Altered Vascular Function, Arterial Stiffness, and

- Antioxidant Gene Responses in Pediatric Thalassemia Patients. 2012;1054–60.
32. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054–9.
 33. Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119(7):1005–12.
 34. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11).
 35. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;301(6):2181–90.
 36. Cighetti G, Duca L, Bortone L, S.Sala, Nava I. Oxidative status and malondialdehyde in.pdf. 2002;32:55–60.
 37. Manios E, Tsigvoulis G, Koroboki E, Stamatiopoulos K, Papamichael C, Toumanidis S, et al. Impact of prehypertension on common carotid artery intima-media thickness and left ventricular mass. *Stroke*. 2009;40(4):1515–8.
 38. Jeffrey A Switzer, David C Hess FTN. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):501–12.
 39. Hahalis G, Kremastinos DT, Terzis G, Kalogeropoulos AP, Chrysanthopoulou A, Karakantza M, et al. Global vasomotor dysfunction and accelerated vascular aging in β -thalassemia major. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):448–57.
 40. Cheung YF, Chow PC, Chan GC. Carotid intima-media thickness is increased and related to arterial stiffening in patients with beta-thalassaemia major. 2006;732–4.
 41. Tantawy AAG, Adly AAM, El Maaty MGA, Amin SAG. Subclinical atherosclerosis in young β -thalassemia major patients. *Hemoglobin*. 2009;33(6):463–74.
 42. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40–7.
 43. Soltani M, Hassanipour S, Veisani Y, Darbandi M, Rezaiean S. Global survival rate of patients with beta thalassaemia major: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Med Sci*. 2021;7(2):80–5.
 44. Farmakis D, Giakoumis A, Angastiniotis M, Eleftheriou A. The changing epidemiology of the ageing thalassaemia populations: A position statement of the Thalassaemia International Federation. *Eur J Haematol*. 2020;105(1):16–23.
 45. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Melevendi C, Piga A, et al. Survival and Causes of Death in Thalassaemia Major. *Lancet*. 1989;334(8653):27–30.
 46. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*. 2011;124(20):2253–63.
 47. Kraml P. The role of iron in the pathogenesis of atherosclerosis. *Physiol Res*. 2017;66:S55–67.
 48. Knuiman MW, Divitini ML, Olynyk JK, Cullen DJ, Bartholomew HC. Serum ferritin and cardiovascular disease: A 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol*. 2003;158(2):144–9.
 49. Stefan Kiechl, Johann Willeit, Georg Egger, Werner Poewe, Friedrich Oberhollenzer and 1 for the BSG. Body Iron Stores are Associated, 1997.
 50. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyssönen K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol*. 1998;148(5):445–51.
 51. Манолов В, Петрова Ю ВВ. Роля на хепсидина в патогенезага на атеросклерозага. 2017;16–23.
 52. Georgieva V, Dimitrova A. Applanation Arterial Tonometry Assesment Of Arterial Stiffness. *Varna Med Forum*. 2021;10(3):14.
 53. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18(1 SUPPL.):3–10.
 54. Chemla D, Nitenberg A, Teboul JL, Richard C, Monnet X, Le Clesiau H, et al. Subendocardial viability index is related to the diastolic/systolic time ratio and left ventricular filling pressure, not to aortic pressure: An invasive study in resting humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(4):413–8.
 55. Duprez DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(2):139–44.
 56. Vriz O, Aboyans V, Minisini R, Magne J, Bertin N, Pirisi M, et al. Reference values of one-point carotid stiffness parameters determined by carotid echo-tracking and brachial pulse pressure in a large population of healthy subjects. *Hypertens Res*. 2017;40(7):685–95.
 57. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *J Cardiol [Internet]*. 2012;59(1):72–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.09.004>
 58. Fried R. Measuring and Evaluating Function, Impairment, and Change with Intervention [Internet]. *Erectile Dysfunction As a Cardiovascular Impairment*. Elsevier Inc.; 2014.

- 27–75 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420046-3.00002-0>
59. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
 60. Vríz O, Driussi C, La Carrubba S, Di Bello V, Zito C, Carerj S, et al. Comparison of sequentially measured Aloka echo-tracking one-point pulse wave velocity with SphygmoCor carotid–femoral pulse wave velocity. *SAGE Open Med*. 2013;1:205031211350756.
 61. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
 62. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980–5.
 63. В.Минчева. Артериална ригидност и артериално налягане Възможности за оценка и клинично значение. *Мединфо*. 2008;(09):1–2.
 64. Marinova E. Ultrasound measurement of local arterial stiffness through one-point echo-tracking technique. *Varna Med Forum*. 2020;9(1):41.
 65. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25.
 66. E.Lukich, Z.Matas, M.Boaz. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014;32(30):13–23. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
 67. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Ms C, Celermajer D, Charbonneau F, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. 2002;39(2).
 68. Richardson CJ, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Hickson SS, Wilkinson IB, McEniery CM. Comparison of estimates of central systolic blood pressure and peripheral augmentation index obtained from the Omron HEM-9000AI and SphygmoCor systems. *Artery Res* [Internet]. 2009;3(1):24–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artres.2009.02.001>
 69. Mućka S, Miodońska M, Jakubiak GK, Starzak M, Cieślak G, Stanek A. Endothelial Function Assessment by Flow-Mediated Dilatation Method: A Valuable Tool in the Evaluation of the Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18).
 70. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(19):2467–74.

Адрес за кореспонденция:

Кристина Петрова

Клиника по детска клинична хематология и онкология

бул. „Христо Смирненски” 1

Варна, 9010

e-mail: petrova_kris@yahoo.com