

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

**Др ЈЕЛЕНА СТЕФАНОВИЋ НЕШКОВИЋ**

**“Утицај системске склерозе на функцију десне коморе  
и десне преткоморе испитивањем ехокардиографских  
и електрокардиографских параметара”**

**Докторска дисертација**

**Ментори: Проф. др Милан Петронијевић**

**Проф. др Анђелка Ристић**

**Крагујевац 2018.**

## **1. Увод**

### **1.1. Дефиниција.**

Системска склероза (ССц) је хронична системска болест везивног ткива која се карактерише дифузном микроангиопатијом и стварањем депозита колагена у кожи и унутрашњим органима (гастроинтестинални тракт, срце и бубрези).<sup>1</sup>

### **1.2. Класификација системске склерозе.**

Од 1980. године направљено је неколико класификација ССц:

- Америчко удружење реуматолога- American Rheumatology Association (ARA), данас Амерички Реуматолошки колеџ - American College of Rheumatology (ACR), први је 1980. године предложило критеријуме за дијагнозу ССц.<sup>2</sup>
- LeRoy и сарадници су 1988. године предложили нове критеријуме који су укључивали клиничке параметре, аутоантитела и капилароскопски налаз, с тим што су ССц поделили на два подтипа, дифузни и локализовани облик.
- LeRoy и Medsger 2001. године предложили су ревизију критеријума за ССц. У ревизију је укључена „рана ССц и антитела карактеристична за ССц.
- ACR и Европско друштво против реуматизма - European league against rheumatism (EULAR) су 2013. године објавили нове критеријуме за ССц. (Табела 1).

Клиничка обележја	Подобележја	Скор
Задебљање коже прстију обе руке проксимално од метакарпофалангеалних зглобова (довољан критеријум)	-	9
Задебљање коже прстију (бодовати само виши скор)	Отечени прсти	2
	Склеродактилија ( дистално од метакарпофалангеалних зглобова, али проксимално од проксималних интерфалангеалних зглобова)	4
Лезије прстију (бодовати само виши скор)	Улцерације на врховима прстију	2
	Промене испод равни коже	3
Телангиектазије	-	2
Абнормални капилари нокатне плоче	-	2
Захваћеност плућа	плућна артеријска хипертензија	2
	интерстицијална плућна болест	2
Раупаудов феномен	-	3
Аутоантитела типична за ССц (АЦА антицентромерна, анти SCl-70 антитопоизомераза I (ТОРО I) или анти-фибриларин)	Антицентромерна АнтиSCl-70 антитопоизомераза I (ТОРО I) Антитела на RNK полимеразу III	3

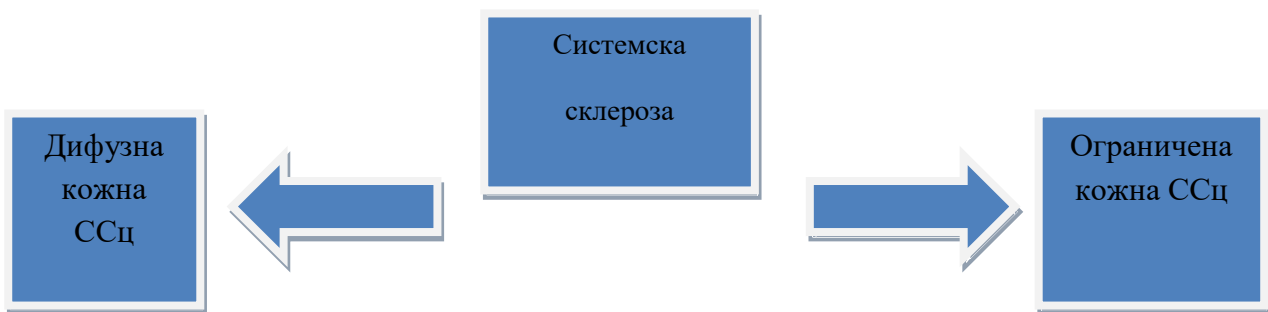
Табела 1. Критеријуми за ССц према: Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737

**Дефинитивна дијагноза ССц се може поставити ако је укупан скор 9 или више**

### 1.2.1. Подтипови системске склерозе

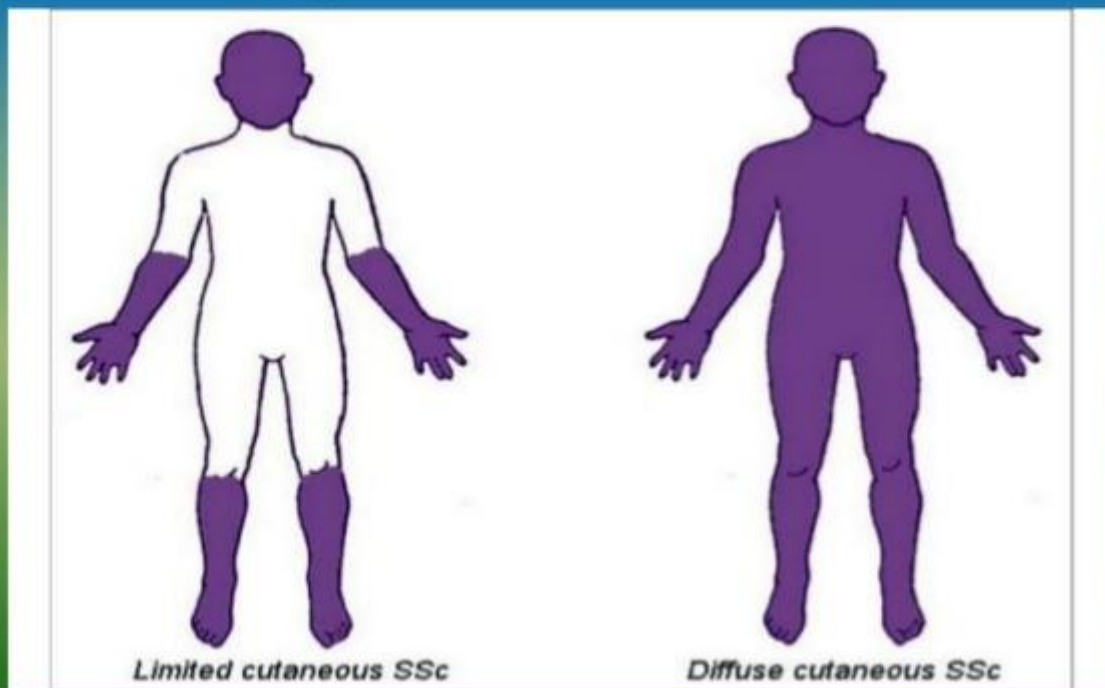
Постоје 2 подтипа ССц-а:

1. дифузна кожна ССц (задебљања коже изнад лактова, колена и на грудима, абдомену и леђима)
2. ограничена кожна ССц (задебљања коже ограничена на лице, врат, подлактице, руке и прсте) .<sup>3,4</sup> (Слика 1).



Слика 1. Подтипови системске склерозе

## Limited and Diffuse cutaneous systemic sclerosis



Слика 2. Подтипови системске склерозе

Подтип ограничене ССц је КРЕСТ синдром, чије су карактеристике : калциноза, Раунаудов феномен, езофагеални дисмотилитет, склеродактилија и телангиектазије.

The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

**C**alcinosis- calcium deposits in the skin



**R**aynaud's phenomenon- spasm of blood vessels in response to cold or stress



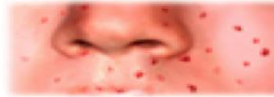
**E**sophageal dysfunction- acid reflux and decrease in motility of esophagus



**S**clerodactyly- thickening and tightening of the skin on the fingers and hands



**T**elangiectasias- dilation of capillaries causing red marks on surface of skin



ADAM.

Слика 3. КРЕСТ синдром

Локализовани облици су:

- а) *morphaea* (појединачна површина или вишеструке плаже отвордле коже)
- б) тракаста, односно линеарна склеродермија која захвата екстремитете и лице.
- с) *En coup de sabre* је линеарна склеродермија једне стране лица и поглавине, која доводи до промене изгледа лица налик на ожиљак од посекотине мача.

### 1.3. Епидемиологија

ССц је ретка болест, распрострањена широм света, оболевају све расе. Инциденца расте са годинама и највиша је од треће до пете деценије живота. Жене оболевају око три пута чешће од мушкараца.<sup>5,6</sup> Током протекле три деценије дошло је до очигледног повећања инциденце ССц, око 20 случајева на милион годишње, а преваленција је више од 250 пацијената на милион људи у САД.

### 1.4. Етиологија

Етиологија ССц није јасна и највероватније је мултифакторска. Међутим, тренутно се верује да се болест може започети као аутоимуни одговор на непознати антиген.<sup>7</sup>

Могући узрочници и фактори ризика за настанак ССц су генетика, инфективни и фактори средине.<sup>8</sup>

ССц се повезује са следећим генима: *HLA DR2, DR3, DR5, DQA1 i DQB1*. Системска склероза је регистрована у неколико породица са више чланова оболелих, што се повезује са генском подлогом болести.<sup>9</sup>

Од вируса највише је истраживан цитомегаловирус (CMV), јер се антитела на овај вирус налазе код већине болесника са ССц.<sup>10</sup>

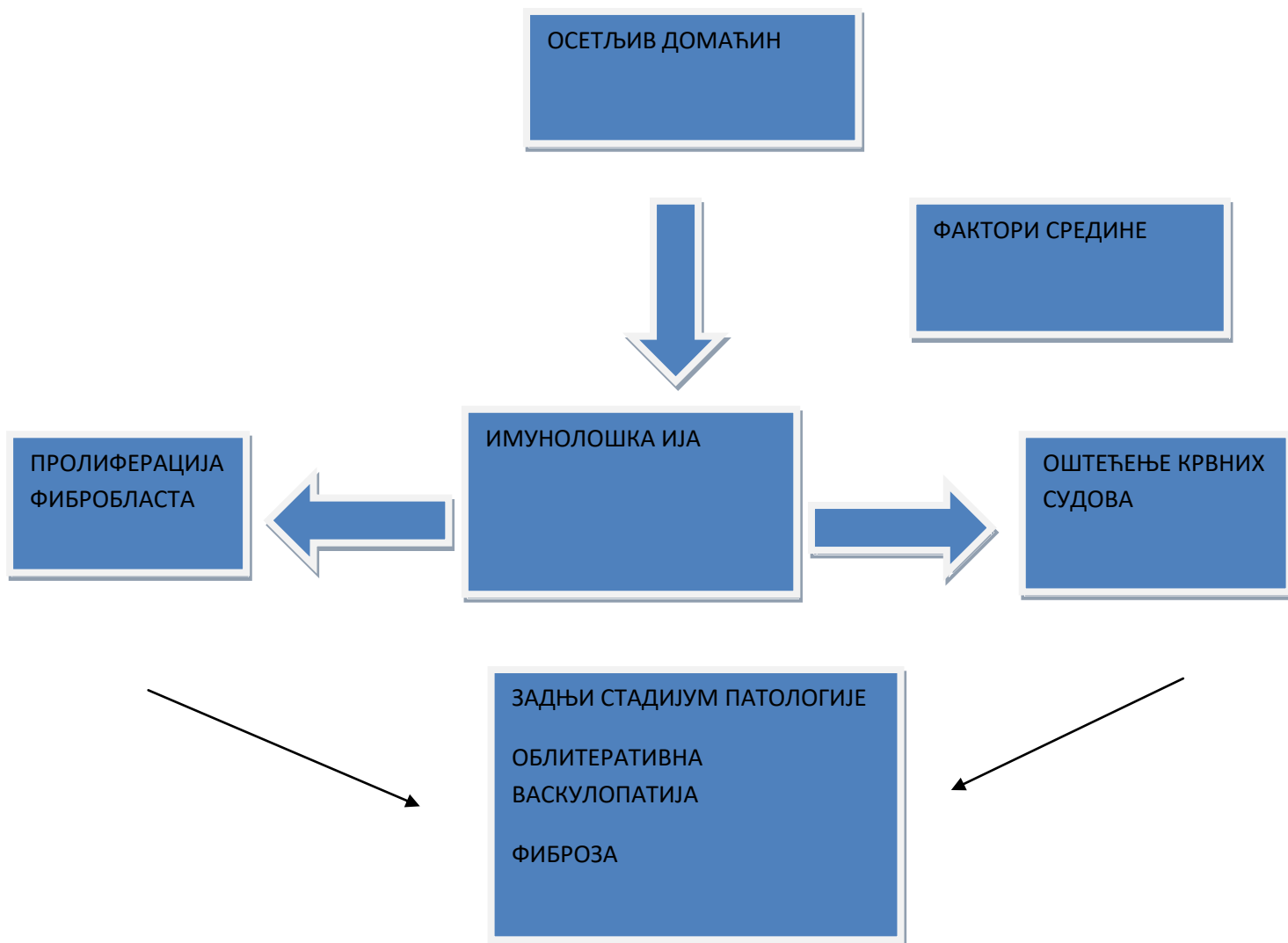
Повезаност фактора из средине и ССц је испитивана у многим истраживањима.<sup>6,9</sup> Уочена је повезаност силицијума и ССц код мушкараца који су били изложени силицијумској прабини на радном месту.<sup>6,9</sup> Мада, касније истраживање није доказало повезаност силицијума и ССц.<sup>9,10</sup>

Од осталих фактора средине наводе се винил хлорид, епоксидна смола, пестициди, органски растварачи и неки лекови нпр. Блеомицин и таксани - доцетаксел и пацитаксел.<sup>11,12</sup>

### 1.5. Патофизиологија

Главни патофизиолошки механизми у току развоја ССц су иницијално изазвани поремећеном равнотежом метаболизма везивног ткива што за последицу има појаву фиброзе коју прати.<sup>13,14</sup>

- Суужење лумена малих крвних судова или потпуно зачепљење и разарање њиховог зида.
- Функционалне промене ендотела малих крвних судова настају због реперфузионог оштећења (суужења лумена) које настаје као последица интензивног вазоспазма, као и под утицајем нагомиланих реактивних врста кисеоника.
- Оштећење ендотела, а затим и других структура малих крвних судова.
- Активација ћелија имуног система. Неспорно је доказано да ћелије имуног система и ћелијски медијатори интерагују са ендотелом, фибробластима и екстраћелијским матриксом и стимулишу настанак фиброзе.
- Појачано стварање ванћелијских везивних влакана. Фибробласти оболелих од ССц појачано стварају колаген тип I и III, у мањој мери и типове IV и VI, фибронектин и протеогликане.



Слика 4. Патогенеза системске склерозе



## **1.6. Клиничка слика системске склерозе**

Клиничка слика ССц је разноврсна. Уз опште симптоме, најчешће клиничке манифестације презентују се Раупаудов-им феноменом, кожним променама и променама на унутрашњим органима (укључујући мишићно-скелетни, ренални, плућни, срчани и гастроинтестинални систем, са фиброзним и/или васкуларним компликацијама).

### **1.6.1. Општи симптоми**

Најчешћи општи симптоми код болесника са ССц су умор, артралгије, мијалгије, уочени зглобови, губитак снаге, бол, поремећај спавања, дисколорација коже. Ређи симптоми су диспнеја, диспепсија, мучнина и губитак телесне тежине. У једном од истраживања најчешћи симптом био је умор, што је повезано са лошим физичким стањем болесника и јачим болом.<sup>16</sup>

### **1.6.2. Кожне промене**

Код дифузне кожне ССц (дцССц), захватање коже поклапа се са озбиљнијом манифестацијом на унутрашњим органима, лошом прогнозом и повећаном онеспособљеношћу.<sup>17</sup>

Прва фаза је задебљање коже, које је узроковано повећаним стварањем колагена, формирањем интерцелуларног матрикса у дермису и едемом, вероватно узрокованим микроваскуларном повредом и можда упалом.

Друга, индуративна фаза, карактерише се кожом која постаје сјајна, напета и адхерентна.

Коначно, у завршној фази кожа постаје танка, атрофична и често чврсто повезана са ткивом које се налази испод ње.<sup>17</sup>

### **1.6.3. Васкуларне промене**

Раупаудов феномен, почетни симптом код већине пацијената, је клиничко испољавање поремећене регулације протока крви која настаје због оштећења крвних судова. Ненормалност крвних судова може се видети у кожи руба нокатне плоче капилароскопијом, дијагностичком неинванзивном методом, која показује губитак капилара са проширењима и извијуганошћу преосталих капилара.<sup>18</sup>



Слика 5. Раунаудов феномен



Слика 6. Лезије прстију, улцерације

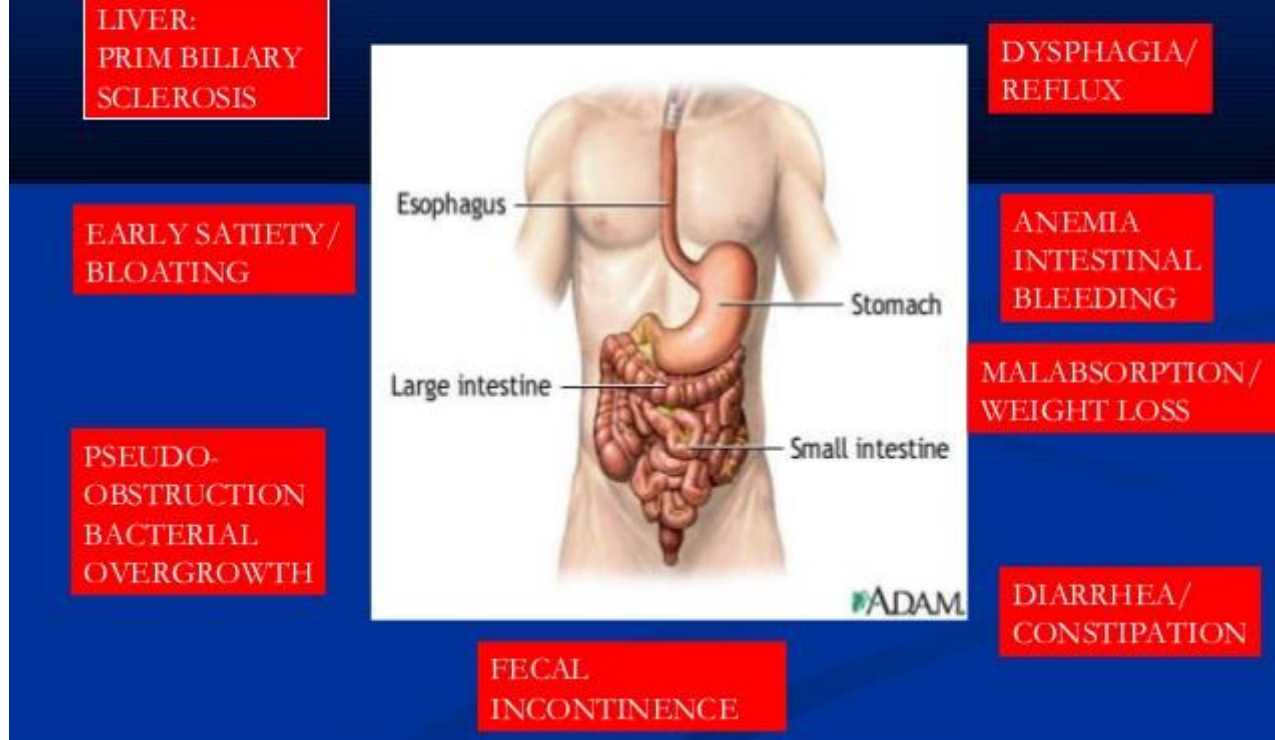
#### **1.6.4. Промене на унутрашњим органима**

Најчешће захваћени унутрашњи органи су гастроинтестинални тракт, плућа, бубрег, срце и мишићнокоштани систем.<sup>15</sup>

##### **1.6.4.1. Гастроинтестинални тракт**

Гастроинтестинални систем је захваћен код већине пацијената са оба облика ССц.<sup>19</sup> Симптоми захваћености једњака постоје код више од 50% пацијената и укључују пуноћу једњака, жарећи бол у епигастријуму и иза грудне кости и повраћање садржаја желуца. Често се јавља пептички езофагитис. Може се развити Barrett-ова метаплазија, али она ретко прелази у аденокарцином. Могу бити захваћена и црева, кад долази до надутости трбуха због смањене покретљивости зида танког црева.<sup>20</sup>

# SSc and the GI tract



Слика 7. Гастроентеролошке манифестације у ССЦ

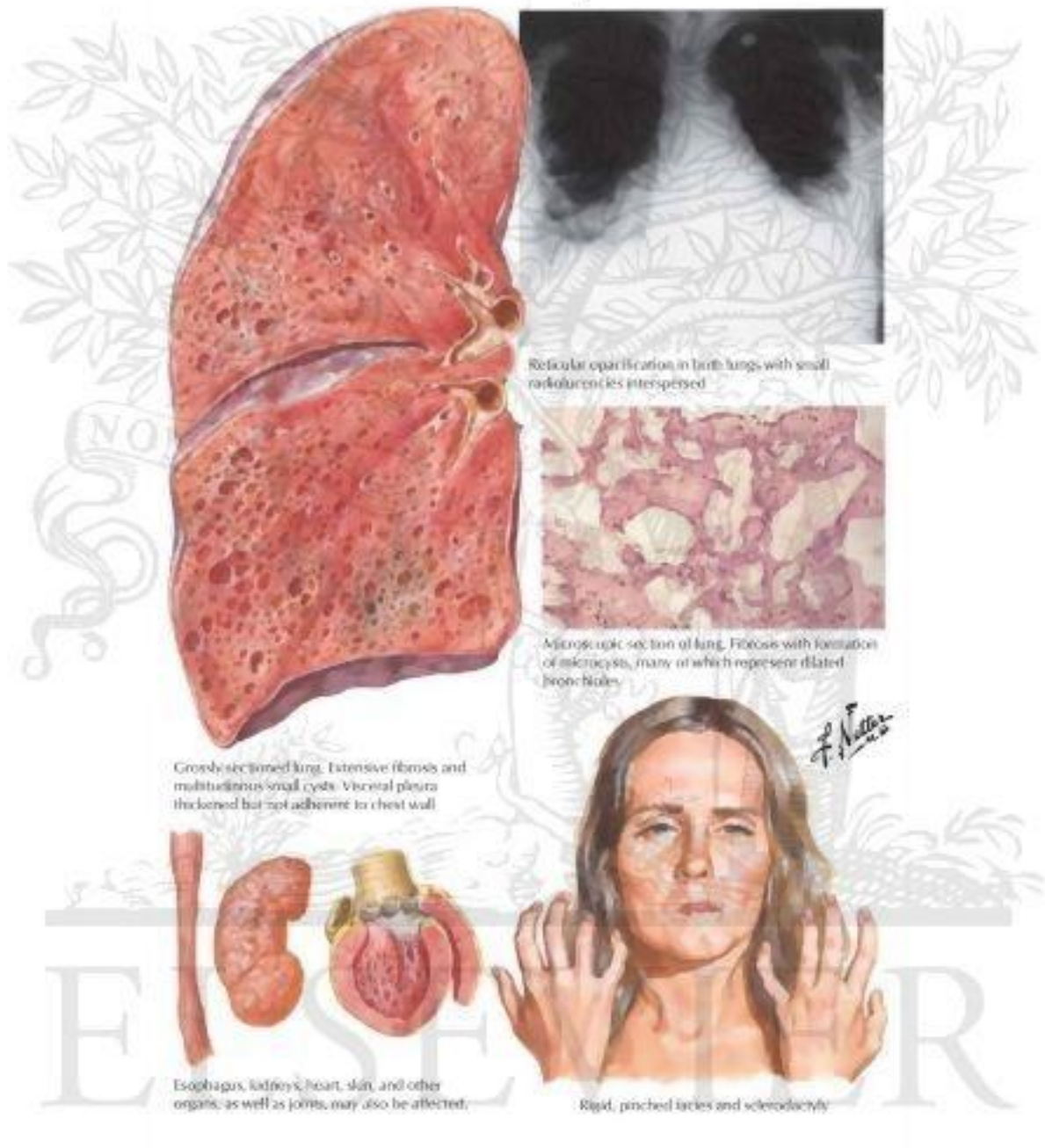
## 1.6.4.2. Плућа

Плућа су захваћена код најмање две трећине пацијената са ССц. Тренутно су водећи узрок смрти у ССц, замењујући болести бубрега које се сада могу успешно лечити дијализом.

Захваћеност плућа у ССц је инфламаторна последица основне болести и карактерише се активирањем алвеоларних макрофага, пролиферацијом фибробласта и екстрацелуларног матрикса, вероватно под утицајем неконтролисане продукције цитокина. Тестови плућа често показују смањење виталног капацитета и смањену комплијансу плућа. Рана интерстицијска болест и интерстицијска фиброза и оштећење крвних судова налазе се у плућима пацијената са ССц.<sup>21</sup> Пацијенти са дифузном кожном ССц, а који имају антитела, на топоизомеразу I изложени су ризику да развију тешку фиброзу плућа. Ако се није развила тешка фиброза плућа, може се развити тежак облик плућне артеријске хипертензије (ПАХ) после више година болести код пацијената са ограниченом кожном ССц. Када се развије ПАХ, прогноза је веома лоша. Просечно преживљавање је 2 године.

Болесници са лцССц и дцССц имају подједнако повећани ризик за развој карцинома плућа. Стопа инциденције малигнух неоплазми плућа пет пута је већа него у општој популацији исте животне доби и пола.<sup>22</sup>

**Progressive Systemic Sclerosis  
(PSS; Scleroderma); Lung Involvement**



Слика 8. Захваћеност плућа у ССц.

### 1.6.4.3. Срце

Срчане компликације су најчешће препознат проблем и значајан узрок морбидитета. Студије које се базирају на налазима обдукције показале су да је проценат знатно већи и да достиже чак и до 80%.<sup>23,24</sup> Присуство срчаних манифестација је лош прогностички фактор и један је од водећих узрока смртности у болесника са ССц.<sup>4,23,24,25</sup> Болесници са срчаним манифестацијама због тога могу да остану без дијагнозе, што потенцијално омогућава да болест тихо напредује. Рано постављање дијагнозе је због тога веома важно.<sup>3, 23,24,25, 26,27,28.</sup>

## Cardiac Involvement

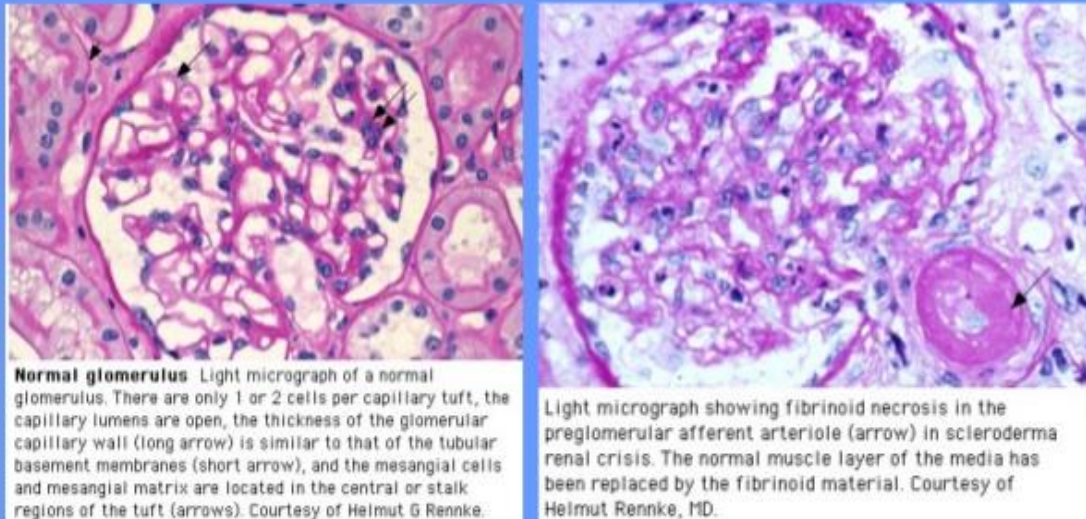
Cardiac Manifestation	Prevalence	Diagnosis	Treatment
Myocarditis	Rare	Cardiac MRI, Biopsy	Cytoxan + steroids
Pericardial effusion	5-16%	Echocardiogram	None; NSAIDs if symptomatic
Microvascular CAD	> 60%	MRI/nuclear medicine	Calcium channel blockers
Macrovascular CAD	25%	Coronary Angiogram	Stenting/medical tx
Bradyarrhythmias	Rare	EKG/Holter	Pacemaker
Tachyarrhythmias	15%	EKG/Holter	Diltiazem, ablation, defibrillator

Табела 2. Клиничке манифестације захваћености срца

### 1.6.4.4. Бубрези

Значајно обољење бубрега се јавља углавном код пацијената са дифузним кожним обликом ССц. Висок ризик од реналне кризе постоји код пацијената са веома брзим ширењем задебљања коже у прве 2 до 3 године болести. Ренална криза се одликује малигном хипертензијом, која брзо може да напредује до инсуфицијенције бубрега.<sup>29,30</sup>

# Scleroderma Renal Crisis



Слика 9. Клиничке манифестације захваћености бубрега

## 1.6.4.5. Коштано-мишићни систем

Болови у зглобовима, укоченост и контрактуре настају због фиброзе око тетива и других ванзглобних структура. Артритис који се јавља у склопу ССц најчешће је полиартикуларан.<sup>15</sup> Најчешће манифестације захваћености мишића су миозитис и миопатија. Миопатију карактерише благи пораст ензима креатин киназе (СК) и ЕМНГ промене. Миозитис се карактерише изразитом мишићном слабашћу, вишеструким порастом СК ензима у односу на референтне вредности и карактеристичним ЕМНГ налазом, као и карактеристичним патохистолошким налазом.<sup>31</sup>

## 1.6.4.6. Централни нервни систем

Најчешће компликације ЦНС-а су кранијалне неуралгије, компресивне неуропатије, периферне полинеуропатије и дисфункције аутономног система.<sup>32</sup>

## 1.7. Дијагноза

Дијагноза ССц може се поставити на темељу добре анамнезе и клиничке слике.

### 1.7.1. Лабораторијски тестови

Региструје се повећана седиментација, Ц реактивни протеин, мождани натриуретски пептид (BNP), прати се комплетна крвна слика и биохемија, пре свега функција бубрега : уреа, креатинин, калијум.<sup>33</sup>

### 1.7.2. Серолошки тестови

Прати се концентрација : Антинуклеарних антитела (ANA), антитела на топоизомеразу I (anti SCl 70 At), антицентромерних антитела (ACA).<sup>33,34</sup>

Scleroderma Autoantibodies				
Antigen	ANA Pattern	Frequency	Clinical Associations	Organs Involved
ScI-70 (topoisomerase 1)	Speckled	10-40	dcSSC	Lung fibrosis
RNA Polymerase III	Speck/Nuc	4-25	dcSSC	Renal, Pulmonary HTN
Centromere	Centromere	15-40	lcSSc, CREST	Pulmonary HTN Esophageal
U1-RNP	Speckled	5-35	lcSSC, MCTD	Muscle
U3 RNP (fibrillarin)	Nucleolar	1-5	dcSSC, poor prognosis	Muscle Pulmonary HTN
PM-SCL	Nucleolar	3-6	Overlap, mixed	Muscle
Th/To	Nucleolar	1-7	lcSSc	Pulmonary HTN, Lung fibrosis, Small bowel
Anti U11/U12	Nucleolar	1-5	lcSSc & dcSSC	Lung Fibrosis
Anti-Ku		1-3	Overlap Ssc	Muscle, Joint, SLE overlap

Табела 3. Антитела значајна за ССц

### 1.7.3. Капилароскопија

Капилароскопија је високо осетљива, јефтина, једноставна, сигурна и неинвазивна техника, која се користи у морфолошкој анализи капилара у регији нокта.<sup>35</sup> Код пацијената са ССц приказују се морфолошке промене крвних судова, укључујући смањену капиларну густину и облитерацију крвних судова због интималне пролиферације и фиброзе.<sup>36</sup>

Основна опрема за капилароскопски преглед је увеличавајући инструмент, извор хладног светла и кап парафинског уља, коју лекар ставља на руб нокатне плоче, ради боље визуелизације капилара. Значај капилароскопије као дијагностичке методе је у раном откривању, праћењу прогресије системске болести, као и у праћењу ефеката одговарајућих вазоактивних лекова, који се стандардно примењују у системским болестима везивног ткива.



#### **1.7.4. Електрокардиограм**

Срчане компликације су најчешће препознат проблем и значајан узрок морбидитета.<sup>3</sup> Најчешће промене регистроване на електрокардиограму су преткоморски и коморски поремећај ритма, блокови различитог степена, знакови миокардне исхемије, хипертрофије комора.<sup>37,25,26</sup>

#### **1.7.5. Ехокардиографија**

За откривање оштећења миокарда код болесника са ССц, у свакодневном клиничком раду користи се велики број неинвазивних метода, али су електрокардиографија и ехокардиографија најдоступније.<sup>1</sup> Ране срчане манифестације ССц могу бити неспецифичне, па је постављање дијагнозе често проблематично. Болесници са срчаним манифестација због тога могу да остану без дијагнозе, што потенцијално омогућава да болест тихо напредује. Рано постављање дијагнозе је због тога веома важно.<sup>3, 22,26,27.</sup> По препоруци The European Heart Association, ехокардиографски преглед треба радити једном годишње за асимптоматске пацијенте са ССц и пацијенте са симптоматским болестима везивног ткива.<sup>28</sup>

#### **1.7.6. Спириметрија**

Одређивање тестова пулмоналне функције је важно за дијагнозу код пацијената са интерстицијалном болешћу плућа (ИЛД) и ССц. У овим случајевима, код пацијената су смањени форсирани витални капацитет (ФВЦ) и капацитет дифузије за угљен-моноксид (ДЛЦО).<sup>21,22</sup>

## 1.8. Диференцијална дијагноза

Диференцијална дијагноза
Buschkeова склеродерма
Склеромикседем
Синдром преклапања, болест мешовитог везивног ткива
Ендокринолошки поремећаји( дијабетесом узрокована склеродактилија, микседем у хипотиреози, РОЕМС синдром)
Нефрогена системска фиброза
Амилоидоза
Еозинофилни фасцитис
Лековима узрокована склеродерма(блеомицин, пентазоцин, таксани)
Токсинима из спољашње средине узрокована склеродерма
Вибрацијски синдром

Табела 4. Диференцијална дијагноза системске склерозе према: Varga J. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults.

## 1.9. Лечење

Узрок системске склерозе још није сасвим познат, тако да нема ни ефикасног етиолошког лечења. Болесници са ССц већином се лече симптоматски, у зависности од захваћености унутрашњих органа.

## 1.10. Ток и прогноза болести

ССц има хроничан и прогресиван ток. Прогноза болести зависи од подтипа ССц и захваћености унутрашњих органа. Морталитет је већи код болесника са дцССц, код захваћености бубрега, плућа и срца, нарочито унутар прве године. Главни узроци смрти код болесника са ССЦ су интерстицијска болест плућа и плућна артеријска хипертензија (11). Према Steenu i Medsgeru десетогодишња кумулативна стопа преживљавања је порасла од 54% у седамдесетим до 66% у деведесетим годинама.

## **2. Циљеви студије:**

1. Испитивање утицаја системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе ехокардиографским и електрокардиографским параметрима.
2. Корелација ових промена са биохемијским и имунолошким показатељима болести, као и са функцијом плућа, оштећењем капилара и променама на кожи (Роднан скор).

### **2.1. Радна хипотеза**

Ехокардиографски и електрокардиографски параметри ремоделовања десног срца представљају ране прогностичке знаке захваћености срца у ССц.

### **Методологија испитивања**

Ово је опсервациона студија пресека која је обављена у Војномедицинској академији у Клиници за реуматологију и Клиници за кардиологију и ургентну интерну медицину. Испитивање је укључило 42 болесника оба пола, са новооткривеном системском склерозом, као и болеснике код којих је болест раније дијагностикована, а долазили су током 2016. године на контролне прегледе. Поред њих, обавио се ултразвучни преглед срца једнаком броју испитаника одговарајућег пола и година, који су до тренутка испитивања били потпуно здрави (контролна група).

### **Критеријуми за укључивање болесника у студију:**

Болесници са новооткривеном системском склерозом, као и болесници код којих је болест раније дијагностикована, а долазе током 2016. године на контролне прегледе.

### **Критеријуми за искључивање болесника:**

Сви болесници који нису дали пристанак за укључивање у студију.  
Болесници који су пре дијагностиковања системске склерозе имали неки вид болести срца: инфаркт миокарда, оштећење срчаних залистака, урођену срчану ману. Болесници који од раније пате од бронхијалне астме или хроничног бронхитиса. Ранија тромбоемболија плућа. Недовољно квалитетан ултразвучни преглед срца.

### **Сви испитаници су подељени у две групе:**

Група I - Болесници са ССц.  
Група II- Контролна група – здрава популација са одсуством ССц, који немају симптоме и знакове кардиоваскуларног обољења, дијабетес, бубрежну инсуфицијенцију или хроничну опструктивну болест плућа.

## **Обележја посматрања:**

### **Независне варијабле:**

- Клиничка класификација:
  - дифузна системска склероза
  - лимитирана системска склероза

### **Зависне варијабле:**

- Електрокардиографски параметри:
  - хипертрофија десне коморе,
  - проширење десне преткоморе,
  - блок десне гране - комплетан или инкомплетан,
  - QT интервал,
  - QTс- кориговани QT интервал;
- Ехокардиографски параметри:
  - дебљина зида десне коморе,
  - величина десне коморе на крају систоле и дијастоле,
  - ејекциона фракција десне коморе у процентима,
  - величина десне преткоморе на крају дијастоле,
  - покретљивост прстена трикуспидалног залистка (TAPSE),
  - проток крви преко трикуспидалног залистка током дијастоле путем пулног Доплера: Е и А талас,
  - проток крви преко трикуспидалног залистка путем Ткивног Доплера - (TDI),
  - време децелерације – над трикуспидалним залистком (DT),
  - максимална брзина протока крви преко трикуспидалног залистка у систоли код присуства регургитације на трикуспидалном залистку,
  - систолни притисак у десној комори и плућној артерији,
  - плућна васкуларна резистенција,
  - контрактилност десне коморе преко ТАИ индекса,
  - присуство излива у перикарду.
- Параметри плућне функције (спирометрија):
  - форсирани витални капацитет (FVC),

- форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV1),
- однос FEV1/ FVC
- дифузијски капацитет за угљен-моноксид (DLCO),
- однос FVC/DLCO
- Роднан скор – степен раширености промена на кожи:

Болест се класификује на основу обима и тежине задебљања коже. Цело тело подељено је на 16 зона и у свакој зони мери се дебљина коже. Користи се скала од 0-4:

0-нормална кожа, 1-благо задебљање, 2-умерено задебљање, 3-изражено задебљање са могућношћу да се кожа обухвати прстима. 4- изражено задебљање са немогућношћу да се кожа обухвати прстима. Максималан број бодова износи 128.

- Капилароскопија – степен оштећења капилара:

Прегледом се процењује стање капилара испод нокатне плоче. Основна опрема за капилароскопски преглед је увеличавајући инструмент, извор хладног светла и кап парафинског уља, коју лекар ставља на руб нокатне плоче, ради боље визуелизације капилара. Значај капилароскопије као дијагностичке методе је у раном откривању, праћењу прогресије системске болести, као и у праћењу ефеката одговарајућих вазоактивних лекова, који се стандардно примењују у системским болестима везивног ткива.

- Лабораторијске анализе:
  - седиментација,
  - Ц-реактивни протеин (CRP),
  - комплетна крвна слика и биохемија,
- антинуклеарна антитела (ANA),
- антитела на топоизомеразу I (anti SCl 70 At),
- антицентромерна антитела (ACA),
- мождани натриуретски пептид (BNP).

Збуњујуће варијабле:

- старост
- пол
- пушење
- артеријска хипертензија
- инфаркт миокарда
- хронична опструктивна болест плућа
- тромбоемболија плућа

- друге системске болести: системски еритемски лупус, реуматоридни артритис, дерматомиозитис.

### **3. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА**

Анализом прелиминарних резултата и релевантних литературних података за планиране клиничке и лабораторијске параметре и одговарајуће статистичке методе, утврђено је да се захтевани ниво статистичке снаге студије  $\geq 0,80$  (80%) може постићи уз предвиђену минималну величину узорка од 40 испитаника у свакој групи.

### **4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

Добијени подаци су обрађени у статистичком програму PASW (SPSS, верзија 18). Континуиране нормално дистрибуиране варијабле представљене су као средње вредности±стандардне девијације, а асиметричне варијабле као медијане (интерквартилни распони). Категоричке променљиве представили смо као апсолутне или релативне фреквенце. За поређење континуираних варијабли користили смо Студент-ов т тест или Mann–Whitney U тест, а за поређење категоријских варијабли Fisher’s exact или Chi-square тест. Значајне корелације испитали смо Spearman-овом и Pearson-овом анализом. Независне асоцијације проверили смо мултиваријантном регресионом анализом, а потенцијал појединих маркера у предвиђању ризика за развој срчаних манифестација проверили смо логистичком регресионом анализом. Добијене разлике сматране су значајним за  $p < 0,05$ .

## 5. РЕЗУЛТАТИ

У нашој студији укључили смо 42 пацијента са ССц старости од 34 до 71 године (просечно: 51,52; Сд: 10,63) и то шест мушкараца и 36 жена код којих је претходно искључено постојање кардиоваскуларних и плућних болести.

	<b>Пацијенти са ССц (42)</b>
Узраст (Године)	51,52 ± 10,63
Пол, (мушки/жене)	6/36
Трајање болести (месеци) <sup>#</sup>	29,00 (9,00-96,00)
Тип ССц(дифузна/локализована)	17/25
Пушење (да/не)	23/19
Глукоза (mmol/L)	4,89 ± 0,91
Укупни протеини (g/L)	68,88 ± 5,77
Албумин (g/L)	42,29 ± 5,69
Креатинин (μmol/L) <sup>#</sup>	58,00 (50,00-70,25)
Уреа (mmol/L)	5,21 ± 2,03
CRP (mg/L)*	2,95 (1,82-4,79)
Леукоцити (10 <sup>9</sup> /L)	7,41 ± 2,57
Еритроцити (10 <sup>9</sup> /L)	4,57 ± 0,52
Хемоглобин (g/L)	126,31 ± 14,40
Хематокрит (L/L)	0,41 ± 0,05
Седиментација (mm/h) <sup>#</sup>	25,00 (12,00-48,75)
MCV (fL)	88,63 ± 7,36
MCH (pg)	27,75 ± 2,51
MCHC (g/L)	303,92 ± 45,58
Тромбоцити (10 <sup>9</sup> /L)	261,24 ± 81,71
AST (IU/L) <sup>#</sup>	24,00 (20,00-31,75)
ALT (IU/L) <sup>#</sup>	20,00 (18,00-31,50)
BNP (pg/mL)	37,28 (22,22-48,75)

<b>ANA (pozitivna, %)</b>	95,1
<b>ACA (pozitivna, %)</b>	41,5
<b>Antitopoizomeraza At (pozitivna, %)</b>	39,0
<b>ССц према налазу капилароскопије (рана/активна/касна)</b>	8/23/11
<b>Rodnan skor<sup>#</sup></b>	12,00 (4,75-21,25)

Табела 5. Општи антропометријски, клинички и лабораторијски параметри код учесника у истраживању.

Подаци су представљени као средња вредност  $\pm$  Sd за континуиране варијабле, или као апсолутне/релативне фреквенце за категоријске податке \*Вредности су приказане као геометријске средине (интервали поузданости). <sup>#</sup>Због асиметричне расподеле, вредности су приказане као медијане (интерквартилни распони).

У табели 5 приказани су општи антропометријски, клинички и лабораторијски параметри код пацијената са ССц. Просечна старост пацијената је  $51,52 \pm 10,63$  година. Доминантно пацијенти са ССц су жене, 36 жена и 6 мушкараца. Просечно трајање болести је 29,00 (9,00-96,00) месеци. Пацијенти су груписани према типу ССц, тако да са дифузним обликом ССц има 17 пацијената, а са локализованим обликом ССц 25 пацијената. Пацијенти су класификовани и према пушачким навикама, те има 23 пушача и 17 непушача. Позитивна антинуклеарна антитела (ANA) има 95,1 % пацијената са ССц, док 41,5% има позитивна антицентромерна антитела (ACA). Позитивна антитопоизомераза I антитела има 39% пацијената. Такође, пацијенти су класификовани према налазу капилароскопије, те је 8 пацијената у раној фази, 23 пацијената у активној фази и 11 пацијената у касној фази ССц. У Табели 8 приказани су и основни лабораторијски параметри. Просечна концентрација можданог натриуретског пептида (BNP) је 37,28 pg/mL (22,22-48,75 pg/mL). Просечни Rodnan skor код пацијената са ССц је 12,00 (4,75-21,25).

Анализирали смо разлике у параметрима функција десне коморе и десне преткоморе између пацијената са ССц и здравих особа. (Табела 6).

Заступљеност мушког и женског пола била је слична у обе групе, али пацијенти са ССц били су знатно старији од контроле. Дебљина зида десне коморе је повећана код пацијената, док се површине десне коморе у систоли (RVESA) и површине десне коморе у дијастоли (RVEDA) нису разликовале међу испитаницима. Слично томе, нисмо нашли разлике у фракционом скраћењу десне коморе (FAC), величини десне преткоморе на крају дијастоле-дуга оса и протоку преко трикуспидалног залиска током ране дијастоле (E tz). Насупрот томе, величина десне преткоморе на крају дијастоле – кратка оса и покретљивост прстена трикуспидалног залиска (ТАПСЕ) су знатно већи код пацијената са ССц.

Однос Etz/Atz, Etz/e', s' и a' знатно су већи, док су E tz, A tz и однос e'/a' били су нижи код пацијената са ССц него у контролама. Нисмо нашли разлике у времену децелерације над трикуспидалним залиском (DT) и контрактилности десне коморе преко ТАИ индекса, али максимална брзина протока крви преко трикуспидалног



залиска у систоли код присуства регургитације на трикуспидалном залиску (TR Vmax), доња шупља вена (VCI), систолни притисак у десној комори и плућној артерији (RVSP) и плућна васкуларна резистенција (PVR) били су знатно виши код пацијената са ССц.

	ССц (n=42)	Контролна група (n=40)	P
Године	51.52 ± 10.63	39.40 ± 9.95	<0.001
Пол. мушки (n)	6	11	0.177
Задебљање зида ДК (cm) <sup>#</sup>	0.40 (0.40-0.51)	0.35 (0.30-0.98)	<0.001
RV <sub>ESA</sub> (mm)	5.55 (4.50-8.25)	5.90 (4.38-6.90)	0.408
RV <sub>EDA</sub> (mm)	10.50 (9.23-13.53)	12.20 (9.40-13.08)	0.368
FAC (%)	49.15 ± 12.87	48.80 ± 8.82	0.888
Величина ДП на крају дијастоле- дуга оса (cm)	4.45 ± 0.56	4.33 ± 0.49	0.295
Величина ДП на крају дијастоле- кратка оса (cm)	3.48 ± 0.42	3.19 ± 0.36	0.001
TAPSE (cm)	2.47 ± 0.39	2.21 ± 0.33	0.001
E <sub>tz</sub> (cm/s) <sup>#</sup>	55.90 (46.90-59.55)	56.80 (53.88-62.40)	0.021
A <sub>tz</sub> (cm/s) <sup>#</sup>	38.00 (35.08-39.83)	44.25 (41.53-49.53)	<0.001
E <sub>tz</sub> /A <sub>tz</sub> <sup>#</sup>	1.40 (1.30-1.70)	1.30 (1.14-1.38)	0.001
E <sub>tz</sub> /e' <sup>#</sup>	5.20 (4.19-6.35)	4.60 (4.10-4.90)	0.017
s' (cm/s) <sup>#</sup>	12.90 (11.48-15.70)	12.00 (11.33-12.68)	0.007
e' (cm/s) <sup>#</sup>	10.80 (8.19-14.18)	12.10 (10.53-12.70)	0.148
a' (cm/s) <sup>#</sup>	13.20 (11.85-15.80)	9.35 (8.70-10.10)	<0.001
e'/a' <sup>#</sup>	0.70 (0.50-0.95)	1.10 (0.90-1.30)	<0.001
DT (ms) <sup>#</sup>	193.00 (159.50-232.00)	204.50 (160.00-216.75)	0.981
TR Vmax (cm/s) <sup>#</sup>	2.51 (2.13-2.78)	2.02 (1.76-2.32)	<0.001

<b>RVSP (mm Hg)</b>	33.51 ± 8.71	28.80 ± 4.42	0.003
<b>VCI (cm)<sup>#</sup></b>	1.50 (1.13-1.70)	1.19 (1.02-1.56)	0.005
<b>PVR (MPa·s/m<sup>3</sup>)<sup>#</sup></b>	1.56 (1.28-1.99)	1.22 (1.14-1.30)	<0.001
<b>TEI index<sup>#</sup></b>	0.40 (0.30-0.43)	0.30 (0.30-0.40)	0.090

Табела 6. Параметри десне коморе код пацијената са ССц и контроле

Подаци су представљени као средња вредност ± Sd за континуалне варијабле, или као апсолутне фреквенције за категоријне варијабле и упоређени Student t -тестом или Chi-square тестом.

# Због асиметричне расподеле, вредности су представљене као средња (интерквартилни распон) и анализирани Манн-Уитнеј У-тестом.

Поред тога, упоређивали смо исте параметре као у претходној анализи код пацијената са ограниченом кожном болешћу (ЛССц) и са дифузним кожним обликом системске склерозе (ДССц) (Табела 7). Осим очекиваних полних разлика, сви други испитивани параметри били су униформни између две групе ССц пацијената, са изузетком односа е / а' који је значајно био већи код пацијената са ЛССц.

	<b>DSSc (n=17)</b>	<b>LSSc (n=25)</b>	<b>P</b>
<b>Године</b>	52.06 ± 9.52	51.16 ± 11.51	0.792
<b>Пол, мушки (n)</b>	6	0	0.002
<b>Задебљање зида ДК (cm)<sup>#</sup></b>	0.40 (0.38-0.53)	0.40 (0.40-0.55)	0.252
<b>RV<sub>ESA</sub> (mm)</b>	5.60 (4.55-8.15)	5.50 (4.46-8.30)	0.635
<b>RV<sub>EDA</sub> (mm)</b>	10.10 (9.01-15.00)	10.70 (9.50-13.30)	0.808
<b>ФАС (%)</b>	49.82 ± 11.61	48.67 ± 13.92	0.781
<b>Величина ДП на крају дијастоле- дуга оса (cm)</b>	4.45 ± 0.62	4.45 ± 0.54	0.978
<b>Величина ДП на крају</b>	3.52 ± 0.34	3.45 ± 0.47	0.606

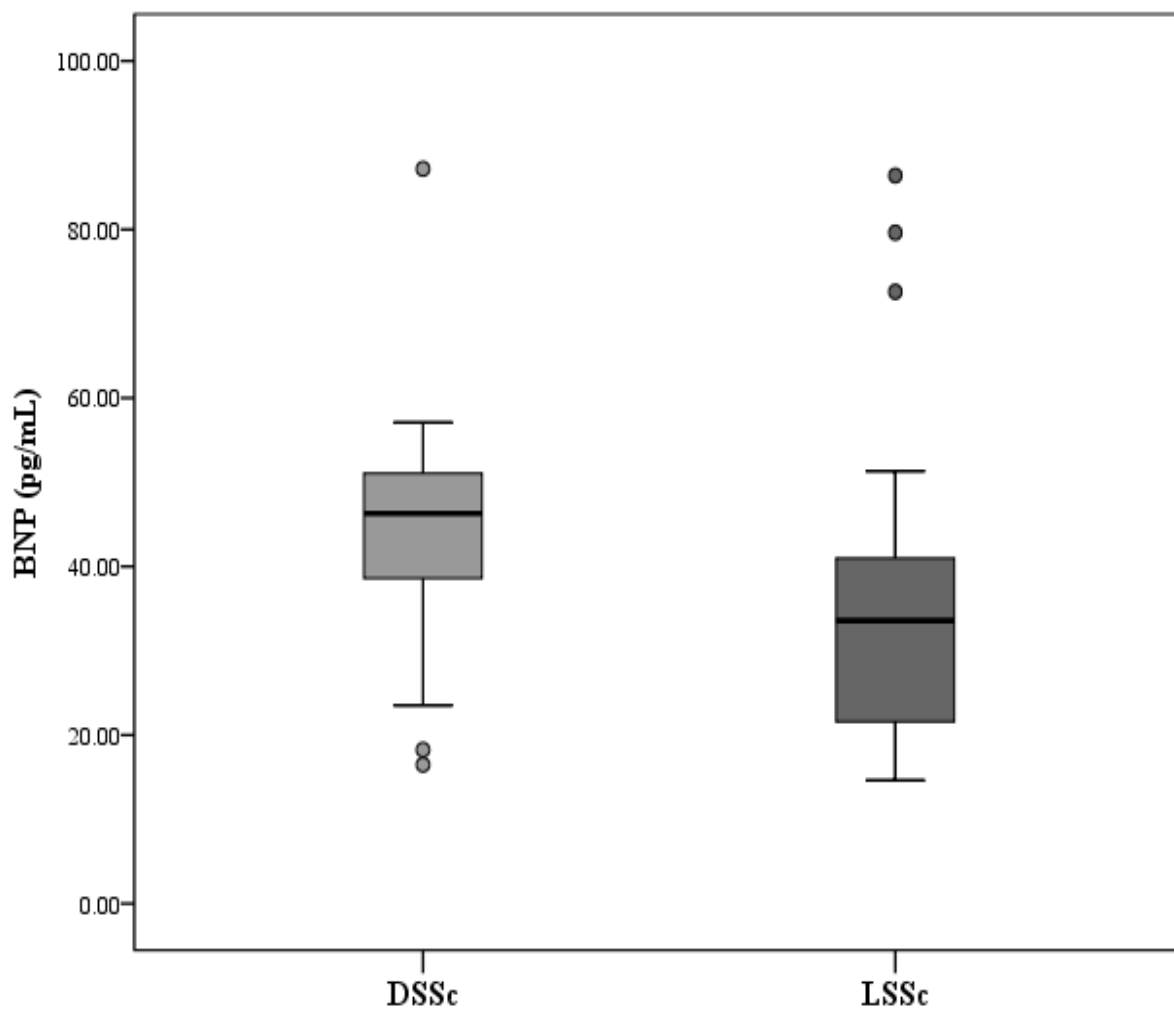
<b>дијастоле- кратка оса (cm)</b>			
<b>TAPSE (cm)</b>	2.44 ± 0.47	2.49 ± 0.33	0.670
<b>E<sub>tz</sub> (cm/s)<sup>#</sup></b>	51.40 (46.40-58.65)	56.80 (47.70-62.70)	0.159
<b>A<sub>tz</sub> (cm/s)<sup>#</sup></b>	38.20 (35.10-45.05)	38.00 (35.00-39.00)	0.450
<b>E<sub>tz</sub>/A<sub>tz</sub><sup>#</sup></b>	1.40 (1.30-1.57)	1.50 (1.25-1.70)	0.660
<b>E<sub>tz</sub>/e'<sup>#</sup></b>	5.77 (4.45-6.70)	5.20 (3.53-5.85)	0.299
<b>s' (cm/s)<sup>#</sup></b>	12.80 (10.99-16.25)	13.20 (11.85-15.40)	0.710
<b>e' (cm/s)<sup>#</sup></b>	9.80 (8.05-11.95)	11.60 (8.44-16.15)	0.187
<b>a' (cm/s)<sup>#</sup></b>	13.90 (12.25-16.55)	12.80 (11.50-15.10)	0.270
<b>e'/a'<sup>#</sup></b>	0.60 (0.49-0.70)	0.88 (0.55-1.23)	0.008
<b>DT (ms)<sup>#</sup></b>	201.00 (155.50-245.00)	187.00 (159.00-232.00)	0.682
<b>TR Vmax (cm/s)<sup>#</sup></b>	2.57 (2.10-3.27)	2.50 (1.16-1.75)	0.346
<b>RVSP (mm Hg)</b>	33.06 ± 10.08	33.82 ± 7.85	0.786
<b>VCI (cm)<sup>#</sup></b>	1.60 (1.40-1.70)	1.50 (1.15-1.75)	0.554
<b>PVR (MPa·s/m<sup>3</sup>)<sup>#</sup></b>	1.56 (1.32-17.16)	1.46 (1.26-1.76)	0.150
<b>TEI index<sup>#</sup></b>	0.30 (0.30-0.45)	0.40 (0.30-0.45)	0.559

Табела 7. Параметри функције десне коморе код пацијената са DSSc и LSSc

Подаци су представљени као средња вредност ± Sd за континуалне варијабле, или као апсолутне фреквенције за категоријне варијабле и упоређени Student t -тестом или Chi-square тестом.

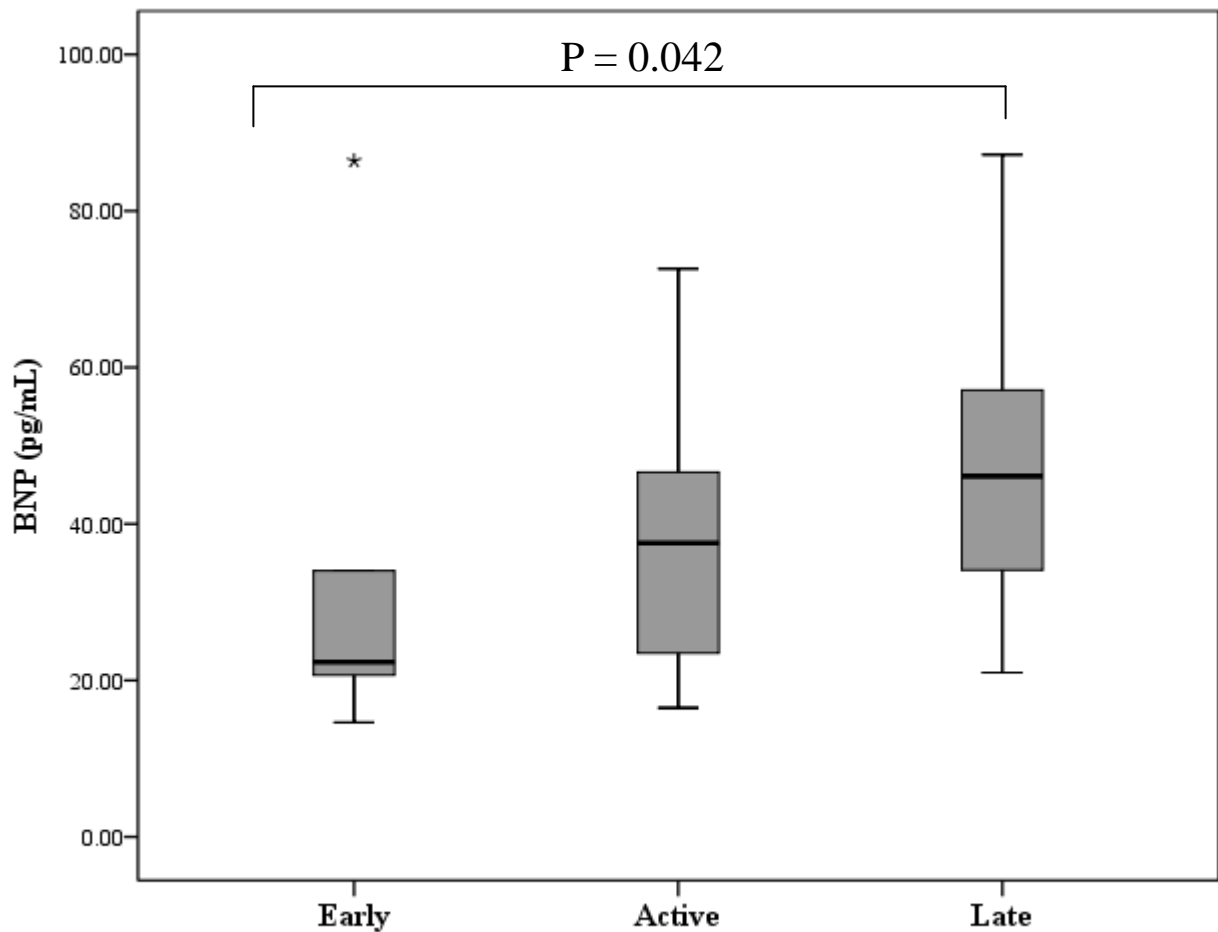
# Због асиметричне расподеле, вредности су представљене као средња (интерквартилни распон) и анализирани Mann-Whitney U-тестом.

Затим смо анализирали разлике у концентрацији натриуретског пептида мозга (BNP) између пацијената са ДССц и ЛССц. Као што се може видети на слици 10, пацијенти са ДССц-а имали су знатно веће концентрације BNP-а.



Слика 10. Концентрације BNP-акод пацијената са DSSc и LSSc

На основу претходних налаза, додатно смо истраживали концентрације BNP-а код пацијената са ССц који су груписани резултатима капилароскопије (Слика 11). Добијени резултати показују да су пацијенти са ССц са раним облицима болести имали најмању концентрацију BNP-а, док су се концентрације овог маркера повећавале паралелно са напредовањем болести.



Слика 11. Концентрације BNP-а код пацијената са ССц груписаним на основу резултата капилароскопије

У наставку, анализирали смо корелације између концентрација BNP-а и других испитаних параметара (табела 8). Утврдили смо да су концентрације BNP-а биле у значајним позитивним корелацијама са узрастом, трајањем болести, Ц реактивним протеином (CRP), FAS, плућном васкуларном резистенцијом (PVR) и Rodnan-овим скором, док је у негативној корелацији са односом е'/а'.

	<b>Сpearman-ов коэффициент корелације</b>	<b>P</b>
<b>Године</b>	0.417	0.007
<b>Дужина трајања болести (месеци)</b>	0.358	0.023
<b>CRP (mg/L)</b>	0.348	0.032
<b>FAС (%)</b>	0.366	0.022
<b>e'/a'</b>	-0.389	0.013
<b>PVR (MPa·s/m<sup>3</sup>)</b>	0.323	0.042
<b>Rodnan score</b>	0.368	0.019

Табела 8. Корелација концентрације BNP-а са другим испитиваним параметрима код пацијената са ССц

Што се тиче навика пушења, у нашој студији, 14 пацијената (33,3%) били су непушачи, док је код преосталих 28 пацијената (66,7%) било активних (23 пацијента) или бивших пушача (5 пацијената).

	Пушачи (n=28)	Непушачи (n=14)	P
<b>Узраст (године)</b>	51.57 ± 11.06	51.43 ± 10.13	0.968
<b>Пол, мушки (%)</b>	10.7	21.4	0.383
<b>FVC (%)</b>	97.95 ± 23.00	90.61 ± 15.31	0.287
<b>FEV1 (%)</b>	98.41 ± 20.61	91.49 ± 15.88	0.277
<b>FEV1/FVC (%)</b>	96.91 ± 13.80	94.69 ± 11.84	0.610
<b>DLCO (%)</b>	66.59 ± 16.99	59.07 ± 21.75	0.226
<b>FVC/DLCO (%)</b>	73.45 ± 16.49	66.14 ± 25.30	0.265
<b>Опструктивни налаз регистрован спирометријом (%)</b>	25.0	28.6	0.541
<b>CRP (mg/L)*</b>	2.30 (1.30-4.08)	2.80 (1.10-7.11)	0.709

Табела 9. Опште карактеристике, CRP и параметри плућне функције у погледу навике пушења код пацијената са ССц

Подаци су представљени као средња вредност ± Sd за континуалне варијабле, или као апсолутне фреквенције за категоријне варијабле и упоређени Student t -тестом или Chi-square тестом. Вредности су приказане као геометријска средина (интервал поузданости) и лог-трансформисане пре анализе.

Анализирали смо наведене параметре код наших пацијената разврстаних у складу са присуством или одсуством опструктивног налаза на плућима регистрованог спирометријом. Добијени резултати су приказани у Табели 9.

У нашој студији регистровано је једанаест пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом, док 31 пацијент без опструктивног налаза на плућима.

Очекивано, пацијенти са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом (седам пушача или бивших пушача и 4 непушача) имали су знатно ниже вредности FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO и FVC/DLCO. Обе подгрупе биле су униформисане према старости, али мушки пол био је преовлађујући међу пацијентима са опструктивним налазом на плућима. Концентрације CRP–а су значајно веће код пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима (седам пушача или бивших пушача и 4 непушача).

	Опструктиван налаз на плућима (n=11)	Без опструктивног налаза на плућима (n=31)	P
Године	57.27 ± 9.81	51.97 ± 11.03	0.665
Пол, мушки (%)	36.4	6.5	0.032
Пушачки статус (%)	63,6	67,7	0,804
FVC (%)	83.12 ± 27.16	99.90 ± 16.50	0.020
FEV1 (%)	82.99 ± 25.08	100.76 ± 14.54	0.007
FEV1/FVC (%)	88.08 ± 14.26	99.04 ± 11.55	0.015
DLCO (%)	52.91 ± 18.12	68.05 ± 17.64	0.020
FVC/DLCO (%)	58.13 ± 23.99	75.58 ± 16.26	0.010
CRP (mg/L)*	4.79 (2.54-8.99)	1.95 (1.09-3.46)	0.031

Табела 10. Опште карактеристике, CRP и параметри плућне функције према опструктивном налазу на плућима регистрованим спирометријом

Подаци су представљени као средња вредност ± Sd за континуалне варијабле, или као апсолутне фреквенције за категоријне варијабле и упоређени Student t -тестом или Chi-square тестом.

\*Вредности су приказане као геометријска средина (интервал поузданости) и лог-трансформисане пре анализе.



Да би се постигао детаљнији увид у повезаност концентрације CRP-а са параметрима плућне функције, извршили смо корелациону анализу. Утврдили смо да су концентрације CRP-а биле у значајној негативној корелацији са FVC, FEV1 и DLCO. Такође, концентрације CRP-а биле су у реципрочним односима са FEV1/FVC и FVC/DLCO, иако статистичка значајност није постигнута. Наведени резултати су приказани у Табели 11.

	Pearson-ov корелацијски коэффициент	P
FVC (% predicted)	-0.358	0.030
FEV1 (% predicted)	-0.445	0.006
FEV1/FVC (% predicted)	0.183	0.278
DLCO (% predicted)	-0.413	0.011
FVC/DLCO (% predicted)	-0.313	0.059

Табела 11. Корелације концентрација CRP-а са параметрима плућне функције код пацијената са ССц.

Коначно, тражили смо независне предикторе развоја опструктивног налаза на плућима регистрованих спирометријом. За ову сврху је коришћена мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Резултати су приказани у Табели 12. Поред концентрације CRP-а, укључени су и године старости и пушачки статус. Концентрација CRP-а се издвојила као значајан предиктор поремећаја функције плућа код пацијената са ССц. Ни пушење, ни старост пацијената нису препознати као независни фактори присуства обструктивног налаза на плућима који је регистрован спирометријом.

Варијабле у моделу	OR	95 % CI	P
<b>CRP (mg/L)</b>	9.043	(1.006-81.282)	0.049
<b>Узраст (године)</b>	0.944	(0.864-1.031)	0.198
<b>Пушачке навике (0-не, 1-да)</b>	1.548	(0.371-6.468)	0.549

Табела 12. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа независних предиктора обструктивног налаза на плућима код пацијената са ССц

Пацијенти са ССц (42)	
QT interval (msec)	373,57 ± 23,20
QTc interval (msec)	418,71 ± 25,90
Хипертрофија десне коморе (%)	4,8
Хипертрофија десне преткоморе (%)	0
Блок десне гране комплетан (%)	0
Блок десне гране инкомплетан (%)	11,9
Дебљина зида десне коморе (cm) <sup>#</sup>	0,40 (0,40-0,51)
Величина десне коморе на крају систоле(mm) <sup>#</sup>	5.55 (4.50-8.25)
Величина десне коморе на крају дијастоле (mm) <sup>#</sup>	10.50 (9.23-13.53)
ФАС (%)	49,15 ± 12,87
Величина десне преткоморе на крају дијастоле-дуга оса (cm)	4,45 ± 0,56
Величина десне преткоморе на крају дијастоле-кратка оса (cm)	3,48 ± 0,42
TAPSE (cm)	2,47 ± 0,39
E <sub>tz</sub> (cm/s) <sup>#</sup>	55.90 (46.90-59.55)
A <sub>tz</sub> (cm/s) <sup>#</sup>	38.00 (35.08-39.83)
E <sub>tz</sub> /A <sub>tz</sub> <sup>#</sup>	1.40 (1.30-1.70)
E <sub>tz</sub> /e' <sup>#</sup>	5.20 (4.19-6.35)
s' (cm/s) <sup>#</sup>	12.90 (11.48-15.70)
e' (cm/s) <sup>#</sup>	10.80 (8.19-14.18)
a' (cm/s) <sup>#</sup>	13.20 (11.85-15.80)
e'/a' <sup>#</sup>	0.70 (0.50-0.95)
T (ms) <sup>#</sup>	193.00 (159.50-232.00)
TR V <sub>max</sub> (cm/s) <sup>#</sup>	2.51 (2.13-2.78)
RVSP (mm Hg)	33,51 ± 8,71
VCI (cm) <sup>#</sup>	1.50 (1.13-1.70)
PVR (MPa·s/m <sup>3</sup> ) <sup>#</sup>	1.56 (1.28-1.99)
TEI индекс <sup>#</sup>	0.40 (0.30-0.43)

Табела 13. ЕКГ и ЕХО параметри учесника у истраживању

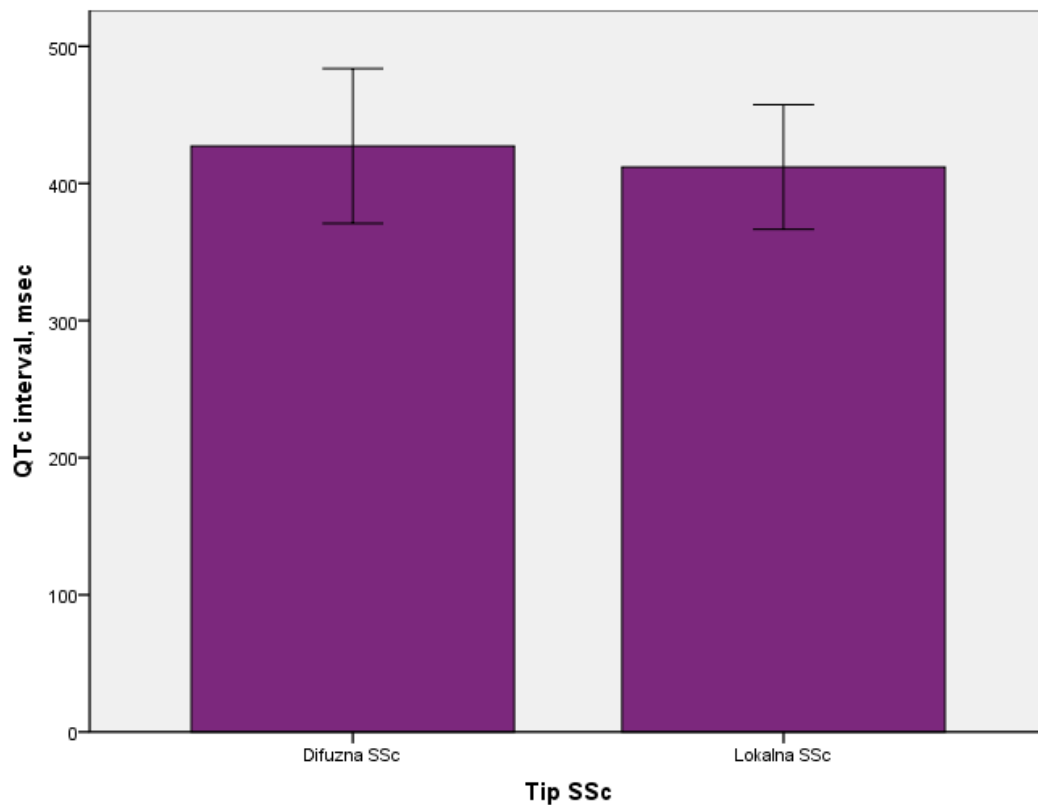
Подаци су представљени као средња вредност  $\pm$  Sd за континуиране варијабле, или као апсолутне/релативне фреквенце за категоричке податке <sup>#</sup>Због асиметричне расподеле, вредности су приказане као медијане (интерквartilни распони).

У табели 13 приказани су електрокардиографски и ехокардиографски параметри. Просечна вредност QT интервала је  $373,57 \pm 23,20$  msec, док просечна вредност QTc интервала је  $418,71 \pm 25,90$  msec. Код 4,8% пацијената регистрована је хипертрофија десне коморе, а код 11,9% пацијената регистрован је инкомплетни блок десне гране. Хипертрофија десне преткоморе и комплетни блок десне гране нису забележени.

Пацијенти са SSc (42)	
FVC (%)	$95,51 \pm 20,85$
FEV1 (%)	$96,11 \pm 19,25$
FEV1/FVC (%)	$96,17 \pm 13,07$
DLCO (%)	$64,08 \pm 18,79$
FVC/DLCO (%)	$71,01 \pm 19,85$
Obstructive pattern on spirometry (%)	26,2

Табела 14. Параметри плућне функције учесника у истраживању

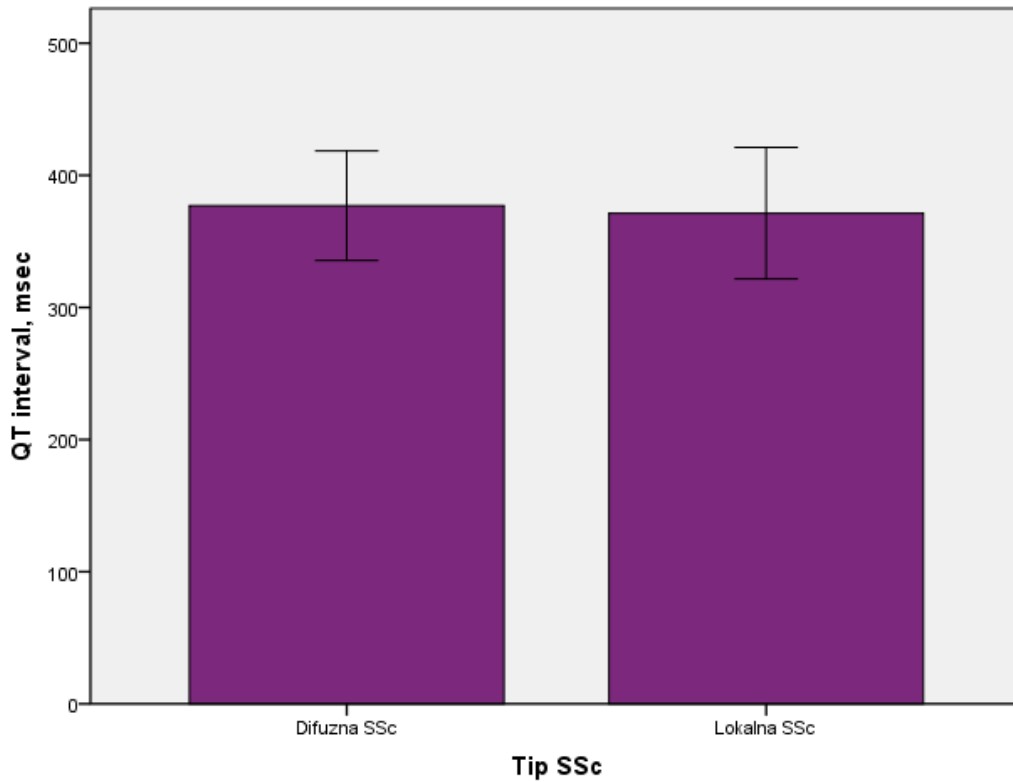
Подаци су представљени као средње вредности  $\pm$  стандардне девијације за континуиране, или као релативне фреквенце за категоричке податке.



Слика 12. QTc интервал код пацијената са дифузним и локализованим обликом ССц.

Подаци су приказани као средње вредности  $\pm$  стандардне девијације и упоређени Student-t тестом,  $P=0,059$ .

Слика 12 приказује вредности QTc интервала код пацијената са дифузним и локализованим обликом ССц. Добијени резултати показују да пацијенти са дифузним обликом ССц имају веће вредности QTc интервала у односу на пацијенте са локализованим обликом ССц. С обзиром на налазе, можемо говорити о граничној статистичкој значајности.



Слика 13. QT интервал код пацијената са дифузним и локализованим обликом ССц

Подаци су приказани као средње вредности  $\pm$  стандардне девијације и упоређени Student-t тестом.  $P=0,429$

На слици 13 приказане су вредности QT интервала код пацијената са дифузним и локализованим обликом ССц. Иако статистичка значајност није постигнута, резултати показују да су веће вредности QT интервала код пацијената са дифузним обликом ССц.

Параметар	Рана фаза ССц (n=8)	Активна фаза ССц (n=23)	Касна фаза ССц (n=11)	P
QT interval (msec)	371,50 $\pm$ 26,76	371,43 $\pm$ 19,71	379,55 $\pm$ 28,25	0,621
QTc interval (msec)	401,50 $\pm$ 18,13	424,48 $\pm$ 27,87	417,09 $\pm$ 22,27	0,093

Табела 15. QT i QTc интервал код пацијената са ССц у различитим фазама ССцгруписаних на основу налаза капилароскопије

Подаци су приказани као средње вредности  $\pm$  стандардне девијације и упоређени ANOVA-ом.

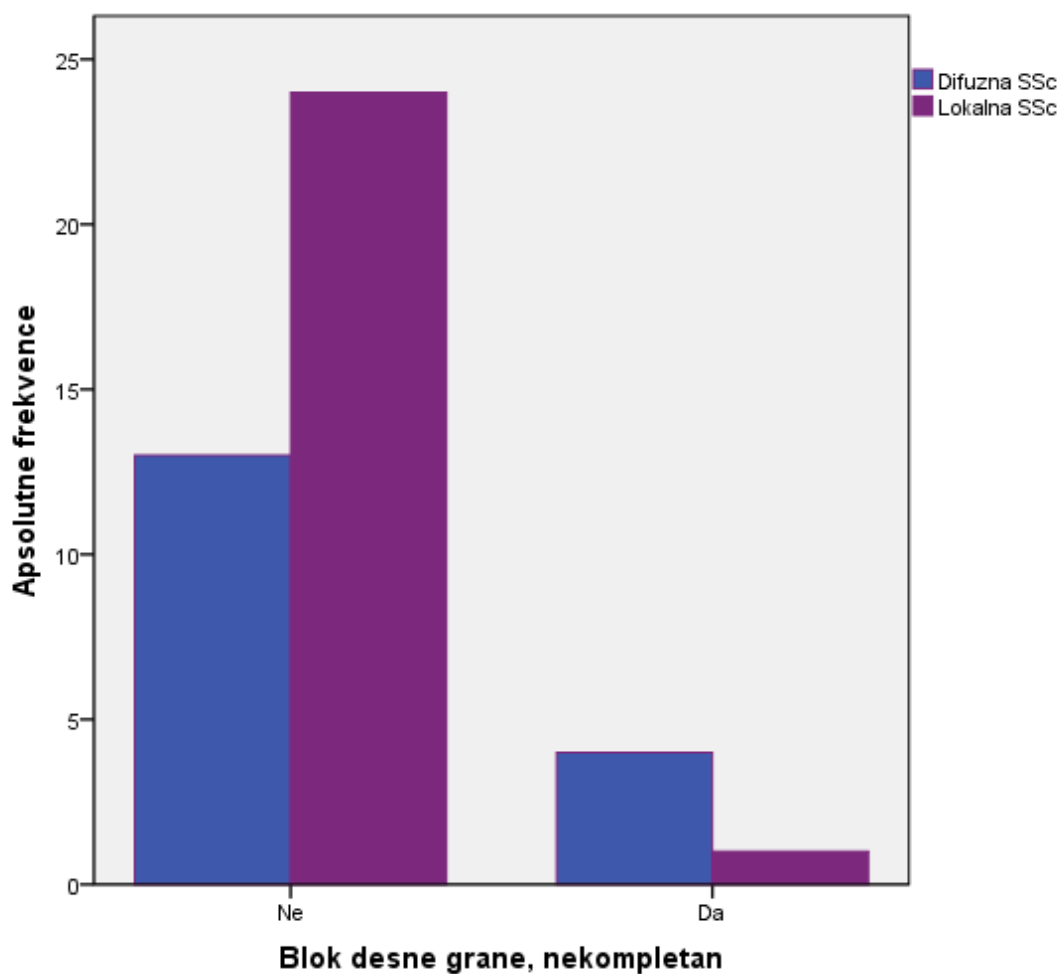
У табели 15 приказани су QT i QTc интервали код пацијената са ССЦ у различитим фазама ССЦ класификованим капилароскопијом. Разлике нису значајне, али постоји тренд пораста вредности.

Параметар	QT interval (msec)	QTc interval (msec)
Узраст(године)	0,309*	-0,022
Трајање болести (месеци)	-0,059	0,085
Глукоза (mmol/L)	0,070	0,144
Укупни протеини (g/L)	0,092	0,078
Албумин (g/L)	-0,089	0,229
Креатинин( $\mu$ mol/L) <sup>#</sup>	0,000	0,241
Уреа (mmol/L)	0,138	0,499**
CRP (mg/L)	0,053	0,078
Леукоцити ( $10^9/L$ )	-0,169	0,345*
Еритроцити ( $10^9/L$ )	0,282	0,162
Хемоглобин (g/L)	0,093	0,002
Хематокрит (L/L)	0,193	-0,021
Седиментација(mm/h) <sup>#</sup>	0,137	0,121
MCV (fL)	-0,083	-0,281
MCH (pg)	-0,145	-0,189
MCHC (g/L)	0,070	0,027
Тромбоцити ( $10^9/L$ )	-0,020	-0,115
AST (IU/L) <sup>#</sup>	0,133	-0,072
ALT (IU/L) <sup>#</sup>	0,034	-0,129
BNP (pg/mL)	0,143	-0,047
Rodnan skor <sup>#</sup>	0,072	0,214
FVC (%)	0,108	0,003
FEV1 (%)	0,169	-0,068
FEV1/FVC (%)	0,135	0,040
DLCO (%)	-0,094	-0,001
FVC/DLCO (%)	0,018	-0,295

Табела 16. Корелације QT i QTc интервал са другим испитиваним параметрима код пацијената са ССЦ.

У табели су приказани Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације, у зависности од типа расподеле података. \*Значајна корелација за  $P < 0,05$ ; \*\* Значајна корелација за  $P < 0,01$ .

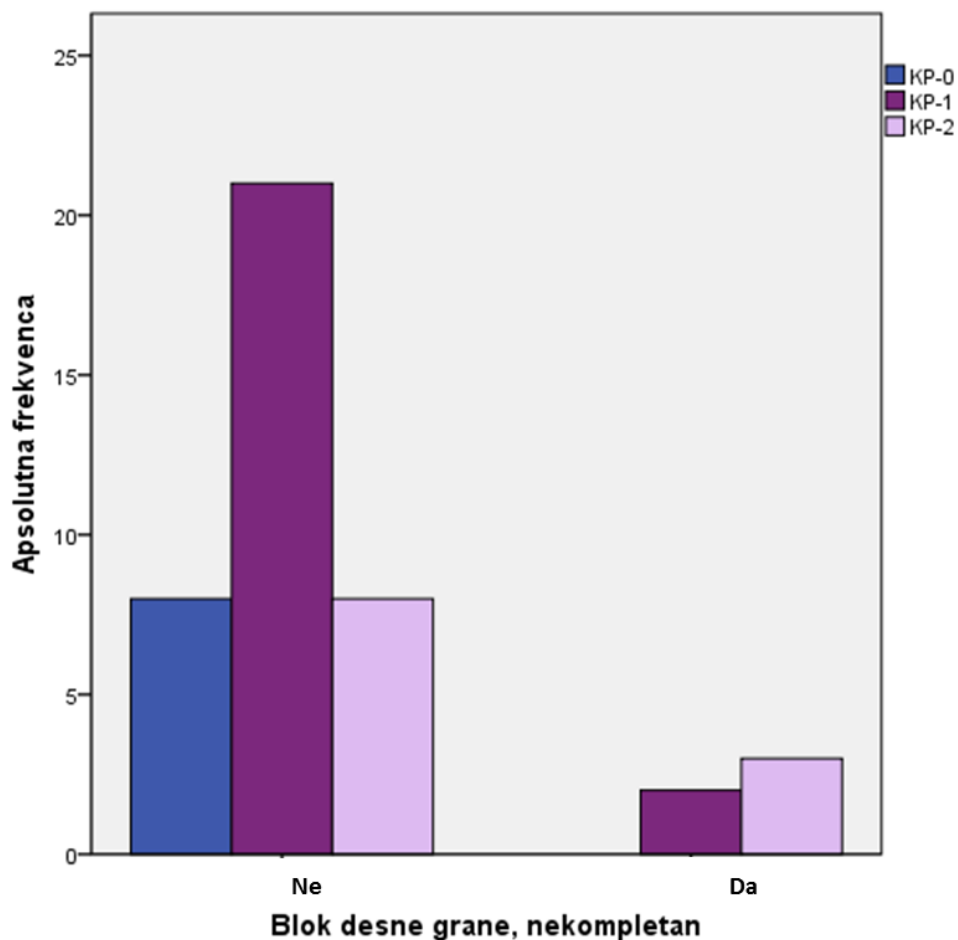
У табели 16 испитивали смо корелације QT i QTc интервала са другим испитиваним параметрима код пацијената са ССЦ. На основу наших резултата, QT интервал је у значајној корелацији само са годинама старости пацијената, што значи да се QT интервал продужава како су пацијенти старији. Код QTc интервала, постоји значајна корелација само са урејом. Како се повећава концентрација уреје, тако се продужава QTc интервал.



Слика 14. Блок десне гране , инкомплетан у зависности од типа ССЦ

Подаци су анализирани применом Chi-square testa;  $P=0,140$ .

Поредили смо постојање инкомплетног блока десне гране, у зависности од типа ССЦ. На основу наших резултата, нема значајне разлике, али се види тренд да пацијенти са дифузним обликом ССц чешће имају блок десне гране. (Слика 14).



Слика 15. Блок десне гране, инкомплетан у зависности од фазе болести одређене на основу налаза капилароскопије

Подаци су анализирани применом Chi-square testa;  $P=0,140$ .

Потом смо поредили постојање некомплетног блока десне гране, у зависности од фазе болести одређене на основу налаза капилароскопије. Такође, ни овде нисмо нашли значајну разлику, али се види да су у групи са блоком десне гране само пацијенти у активној и касној фази болести. (Слика 15).



Тип ССЦ	Хипертрофија десне коморе		P
	Не	Да	
Дифузна ССЦ(n)	16	1	0,779
Локална ССЦ (n)	24	1	

Табела 17. Учесталост хипертрофије десне коморе у односу на тип ССЦ

Подаци су приказани као апсолутне фреквенце и упоређени применом Chi-square теста.

У Табели 17 смо поредили учесталост хипертрофије десне коморе у односу на тип ССЦ. Нисмо нашли статистички значајну разлику.

Тип ССЦ	Хипертрофија десне коморе		P
	Не	Да	
Рана ССЦ (n)	8	0	0,649
Активна ССЦ(n)	22	1	
Касна ССЦ(n)	10	1	

Табела 18. Учесталост хипертрофије десне коморе у односу на фазу ССЦ

Подаци су приказани као апсолутне фреквенце и упоређени применом Chi-square теста.

У Табели 18 поредили смо учесталост хипертрофије десне коморе у односу на фазу ССЦ, такође наши резултати показују да нема статистички значајне разлике између поређених група.

## 7. ДИСКУСИЈА

Основни налази у нашој студији су следећи:

### 1. Наши резултати нису показали корелацију тежине болести са већином ехокардиографских параметара функције десне коморе и десне преткоморе

Срчане компликације могу бити представљене различитим манифестацијама и показатељ су лоше прогнозе.<sup>3</sup>

Оштећење срца може бити примарно и секундарно. Примарна захваћеност срца, која се развија као директна последица ССц, може се манифестовати као оштећење ендокарда, миокарда, перикарда, фиброза и ређе, као валвуларна болест.<sup>1</sup> Секундарно захватање срца може се манифестовати као последица плућне артеријске хипертензије (РАН), интерстицијске болести плућа и болести бубрега.<sup>3,4</sup> Промене у миокарду код болесника са ССц, према подацима клиничких студија, налазе се код око 20-25% болесника. Примарно захватање срца подразумева све слојеве срца: ендокард, миокард и перикард, одвојено или истовремено. Као последица тога, може доћи до преткоморских и коморских поремећаја ритма, блокова различитог степена, промена на срчаним залисцима, миокардне исхемије, хипертрофије комора, перикардног излива и срчане инсуфицијенције. Поред директног оштећења, промене на срцу често су последица захватања плућа и плућне хипертензије, што доводи до хипертрофије и дилатације десне коморе и преткоморе. С друге стране, код ових болесника врло често јавља се хипертензија услед оштећења крвних судова, а последица је оптерећење леве преткоморе и коморе. Ране миокардне манифестације ССц могу бити неспецифичне, постављање дијагнозе често је проблематично. Болесници са срчаним манифестацијама због тога могу да остану без дијагнозе, чиме се ризикује да болест тихо напредује. Рано постављање дијагнозе је због тога веома важно.<sup>3, 22,24,26, 27,28.</sup>

Недавна истраживања сугеришу да су функције десне коморе (ДК) и леве коморе (ЛК) смањене код пацијената са ССц и повезане са повишеним морбидитетом.<sup>23,24,25</sup>

Анализирали смо разлике у параметрима функција десне коморе и десне преткоморе између пацијената са ССц и здравих особа.

Две групе имале су сличну дистрибуцију пола, али пацијенти са ССц били су знатно старији од контроле.

Дебљина зида десне коморе је повећана код пацијената.

Наши резултати потврђују претходне налазе, када је реч о дебљини зида десне коморе (ДК). Иако је у обе групе ДК имала просечну дебљину зида, дебљина зида ДК била је знатно већа код пацијената са ССц.

Нисмо нашли разлику у неким параметрима систолне функције десне коморе код болесника са ССц: површина десне коморе у систоли (RVESA) и површина десне коморе у дијастоли (RVEDA) нису разликовале међу испитаницима. Слично томе, нисмо нашли разлике у фракционом скраћењу десне коморе (FAC), контрактилности десне коморе преко ТАИ индекса.

Међутим, максимална брзина протока крви преко трикуспидалног залиска у систоли код присуства регургитације на трикуспидалном залиску (TR Vmax), доња шупља вена

(VCI), систолни притисак у десној комори и плућној артерији (RVSP) и плућна васкуларна резистенција (PVR) били су знатно виши код пацијената са ССц.

Насупрот томе, покретљивост прстена трикуспидалног залиска (ТАПСЕ) су знатно већи код пацијената са ССц, као и  $s'$  је знатно већа код пацијената са ССц него код здравих контрола.

Наши резултати нису показали корелацију тежине болести са неким ехокардиографским параметрима систолне функције ДК, као што су површина ДК у систоли и дијастоли, ТЕИ индекс и FАC.

Међутим, у нашој студији, RVSP, VCI, PVR су били знатно виши код пацијената са ССц, иако су вредности биле у нормалним референтним вредностима. Ово се може објаснити чињеницом да пацијенти са ССц имају повећан ризик од настанка плућне артеријске хипертензије (РАН).

У недавној студији показано је да повећана плућна васкуларна резистенција (PVR) предвиђа настанак плућне артеријске хипертензије (РАН) у ССц.<sup>23</sup>

Guazzi и сарадници пријавили су да однос TAPSE / RVSP побољшава стратификацију прогностичког ризика код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом у поређењу са ТАПСЕ и предвиђа већи морталитет код таквих пацијената.<sup>39</sup>

Доња шупља вена (VCI) је значајно већа код пацијената са ССц. Познато је да дилатирана VCI обично означава повишене притиске десне преткоморе, док се резултати у нашој студији могу објаснити чињеницом да пацијенти са ССц имају већи ризик од плућне артеријске хипертензије (РАН).

Многе студије су доказале да мере систолне функције ДК као што су TAPSE,  $s'$  талас, FАC и ТЕИ индекс корелирају са смањеним преживљавањем.<sup>40,41</sup>

У следећем кораку упоређивали смо параметре функције ДК као у претходној анализи код пацијената са ЛССц и са ДССц. Осим очекиваних полних разлика, сви други испитивани параметри били су униформни између две групе ССц пацијената, са изузетком односа  $e'/a'$  који је значајно био већи код пацијената са ЛССц.

Према нашим резултатима, ехокардиографски параметри били су слични код пацијената са ССц и здравих контрола.<sup>42</sup>

Неке студије су откриле да се срчане манифестације јављају и у дифузним и ограниченим кутаним облицима ССц, док према другим, преваленција је већа у дифузном кутаном облику болести, а ДССц је повезана са значајним морбидитетом и морталитетом.<sup>3,43</sup>

Параметри дијастолне функције десне коморе такође нису се значајно разликовали између болесника и контролне групе:

Однос  $E_{tz}/A_{tz}$ ,  $E_{tz}/e'$ ,  $s'$  и  $a'$  знатно су већи, док су  $E_{tz}$ ,  $A_{tz}$  и однос  $e'/a'$  били нижи код пацијената са ССц него у контролама. Нисмо нашли разлике у времену децелерације над трикуспидалним залиском (DT) и величини десне преткоморе.

Познато је да су увећане десна преткомора (ДП) и ДК у ССц директно повезане са симптомима срчане инсуфицијенције и морталитетом.<sup>44,45,46</sup> Величина десне преткоморе је у корелацији са клиничким исходима у плућној артеријској

хипертензији (РАН) .<sup>47</sup> У нашој популацији са ССц, Etz/ Atz однос био је знатно виши него код здравих контрола. Ово се може сматрати индексом абнормалне релаксације десне коморе. Такође се може објаснити да је то индикатор дијастолне дисфункције, и као такав да је суптилнији поремећај и да се јавља раније.

**2. Добијени резултати сугеришу да би BNP могао бити чак и осетљивији на процену могућих кардиоваскуларних компликација у различитим облицима ССц. С обзиром на добијене резултате у нашој студији, лабораторијско одређивање BNP- а може бити корисно за диференцирање различитих облика системске склерозе, као и за предвиђање тежине болести и будућих кардиоваскуларних компликација.**

Затим смо анализирали разлике у концентрацији BNP-а између пацијената са ДССц и ЛССц.

Иако ехокардиографски параметри нису успели да открију значајне разлике између учесника са ДССц и ЛССц у нашој студији, пацијенти са ДССц имали су значајно веће концентрације BNP-а . Повећана концентрација натриуретичких пептида у плазми може бити повезана са повећаним ризиком од плућне хипертензије, која се јавља као последица дисфункције ДК .<sup>46, 48</sup> Претходно је показано<sup>49,50,51</sup> да концентрација BNP-а може бити корисна у предвиђању кардиоваскуларног исхода код пацијената са ССц. У овој студији показали смо да се лабораторијска детерминација BNP-а може користити као средство за диференцирање различитих типова ССц. Собзиром на то да се параметри ДК нису разликовали између два облика ССц у нашој студији, добијени резултати сугеришу да би BNP могао бити чак и осетљивији на процену могућих кардиоваскуларних компликација у различитим облицима ССц. Овакви резултати наглашавају улогу лабораторијских анализа у лечењу и праћењу ове групе болесника.

На основу претходних налаза, додатно смо истраживали концентрације BNP-а код пацијената са ССц који су груписани резултатима капилароскопије. Добијени резултати показују да су пацијенти са ССц са раним облицима болести имали најмању концентрацију BNP-а, док су се концентрације овог маркера повећавале паралелно са напредовањем болести.

Према нашим резултатима, мерење BNP-а код пацијената са ССц може такође бити корисно у откривању озбиљности болести . Занимљиво је да су Elshamy и сарадници<sup>52</sup> показали да NT-proBNP има потенцијал за процену озбиљности ССц. Наши резултати проширују ове претходне налазе потврђујући да се и BNP може користити за исте намене. Таква истраживања истичу важност кооперативних активности у дијагностици и праћењу сложених болести.

На крају, проценили смо корелације између концентрација BNP-а и других испитаних параметара. Утврдили смо да су концентрације BNP-а биле у значајним позитивним корелацијама са узрастом, трајањем болести, CRP, FАC, плућном васкуларном резистенцијом (PVR) и Rodnan-овим скором, док је у негативној корелацији са односом  $e^2/a^2$ .

У тврдили смо да BNP корелира са узрастом пацијената и трајањем болести, али и са Rodnan-овим скором, који се користи као показатељ тежине болести и морталитета код

пацијената са ДССц.<sup>43</sup> Ови резултати додатно ојачавају предложене хипотезе у вези са улогом BNP-а у одређивању типа ССц и као показатеља тежине болести.

Познато је да је BNP у негативној корелацији са фракционим скраћењем десне коморе (FAC). У нашој студији концентрације BNP-а биле су у значајној позитивној корелацији са FAC. Десна комора је главни извор BNP у циркулацији, а наши резултати се могу објаснити чињеницом да се десна срчана инсуфицијенција није развила код наших пацијената са ССц.

**3. Електрокардиографске промене у нашем раду нису показале значајност у смислу показатеља тежине болести и поремећаја функције десне коморе и преткоморе, иако је постојао тренд пораста QTc интервала и настанак инкомплетног блока десне гране код пацијената са дифузним обликом ССц.**

Пратили смо електрокардиографске и ехокардиографске параметре. Просечна вредност QT интервала је  $373,57 \pm 23,20$  msec, док просечна вредност QTc интервала је  $418,71 \pm 25,90$  msec. Код 4,8% пацијената је регистрована хипертрофија десне коморе, а код 11,9% пацијената регистрован је инкомплетни блок десне гране. Хипертрофија десне преткоморе и комплетни блок десне гране нису забележени.

Од раније је познато да је продужени QTc интервал регистрован код пацијената са ССц без клиничког захватања срца и одсуства ехографских абнормалности.<sup>53</sup>

Познато је да су најчешће кардиолошке манифестације повишен систолни притисак у десној комори, перикардни излив и хипертрофија десне коморе.<sup>27</sup>

Вентрикуларна ектопија и тахиаритмије регистроване на ЕКГ-у повезане су са повећаном смртношћу. Занимљиво је да изгледа да пол, трајање болести, степен захватања коже и присуство серумских антицентромерних антитела не предвиђају вентрикуларне аритмије.<sup>54</sup> Hilda T. Draeger и сарадници доказали су да је блок десне гране (BDG) повезан са повећаним ризиком од смртности. Ови налази указују на то да је BDG је рани предиктор тежине болести и да треба да буде укључен у модификовану верзију индекса озбиљности.<sup>55</sup>

Ова група пацијената може имати користи од раног дијагностиковања срчаних и плућних компликација.<sup>56</sup>

Такође, поредили смо вредности QTc интервала код пацијената са дифузним и локализованим обликом ССц. Добијени резултати показују да пацијенти са дифузним обликом ССц имају веће вредности QTc интервала у односу на пацијенте са локализованим обликом ССц. У нашој студији пратили смо QT i QTc интервале код пацијената са ССц у различитим фазама ССц класификованим капилароскопијом. Разлике нису значајне, али постоји тренд пораста вредности.

У једној студији је доказано да је код пацијената са ССц примећено пролонгирање QTc интервала и да пролонгирани QTc интервал корелира са капилароскопским налазом, са улцерацијама на врховима прстију и са задебљањем коже тј. повећаним Роднан скором.<sup>53</sup>

Продужени QTc интервал је независан фактор ризика за изненадну срчану смрт одражавајући нестабилност реполаризације и предиспонирајући настанак срчаних аритмија.<sup>57</sup>

Пратили смо QT i QTc интервале код пацијената са ССц у различитим фазама ССц класификованим капилароскопијом. Разлике нису значајне, али постоји тренд пораста вредности.

Микроангиопатија је, чини се, најбољи предиктор развоја ССц и изгледа да претходи другим симптомима, нарочито кардиолошким манифестацијама више година раније.<sup>58</sup>

На почетку болести може се уочити периферна микроангиопатија и пратити њен ток помоћу капилароскопије, неинвазивне и сигурне технике, која има и дијагностички и прогностички значај и у присуству изолованог Raynaudov-овог феномена.<sup>59</sup>

Hunter C. Champion је у својој студији изложио да је код пацијената са ССц и коронарним обољењима вероватноћа коронарног вазоспазма знатно већа него код опште популације, те је претпоставио да могуће захватање срца у ССц није у епикардијалним судовима, већ се налази у малим артеријским сегментима.<sup>60</sup>

У скорашњој студији, доказано је да је QTc интервал продужен код пацијената са ССц. Познато је да је QTc интервал продужен код пацијената са исхемијском болести срца, кардиомиопатијама, комплетним срчаним блоком и другим болестима. Продужење QTc интервала код пацијената са ССц повезано је са интерстицијалном миокардном фиброзом и аутономном дисфункцијом.<sup>61</sup>

У нашој студији испитивали смо корелације QT i QTc интервала са другим испитиваним параметрима код пацијената са ССц.

QT интервал је у значајној корелацији само са годинама старости пацијената, што значи да се продужава како су пацијенти старији. Код QTc интервала, постоји значајна корелација само са урејом. Како се повећава концентрација уреје, тако се продужава QTc интервал. Ово би се могло објаснити са повезаношћу са оштећењем функције бубрега и повећаним ризиком за кардиоваскуларне болести.

Поредили смо постојање инкомплетног блока десне гране, у зависности од типа ССц. На основу наших резултата, нема значајне разлике, али се види тренд да пацијенти са дифузним обликом ССц чешће имају блок десне гране.

ДцССц, као подскуп ССц, повезана је са значајним морбидитетом и морталитетом, у коме се јавља бржа промена у захватању коже и кардиоваскуларне компликације, те је праћење промена изводљивије у релативно кратким клиничким испитивањима.<sup>62</sup> Стога је дцССц у фокусу истраживања у многим клиничким испитивањима.<sup>3</sup>

Потом смо поредили постојање инкомплетног блока десне гране, у зависности од фазе болести одређене на основу налаза капилароскопије. Такође, ни овде нисмо нашли значајну разлику, али се види да су у групи са блоком десне гране само пацијенти у активној и касној фази болести.

Dräger NT и сарадници су у свом раду доказали да су ЕКГ абнормалности честе код пацијената са раним обликом ССц и повезане су са озбиљношћу захватања плућа и срца. Установили су да је BDG повезан са повећаним ризиком од смртности и да је независни предиктор морталитета, те га треба сматрати маркером озбиљности болести у ССц.<sup>63</sup>

С обзиром да су параметри електрокардиографије корисни за откривање раних срчаних компликација, у једној студији је препоручено да се ЕКГ ради као рутинска дијагностика у клиничкој пракси.<sup>64</sup>

Резултати скорашње студије показују да је присуство улцерација на прстима код пацијената са ССц снажно повезано са активном фазом мерено капилароскопијом. Редовно капилароскопским испитивање, 3-4 пута годишње, може открити динамику морфологије капилара нокатне плоче током те болести и може идентификовати временски период између појављивања капилароскопског узорка активне фазе и развоја улцерација на прстима.<sup>3</sup>

Сходно налазима ове студије, може се претпоставити да пацијенти са ССц у активној фази који имају инкомплетни BDG, имају предиспозицију за развој компликација, попут улцерација на прстима и могуће кардиоваскуларне компликације.

**4. У нашој студији закључили смо да није било значајне разлике у параметрима плућне функције код пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима и без опструктивног налаза на плућима регистрованим спирометријом.**

У нашем раду, очекивано, пацијенти са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом (седам пушача или бивших пушача и 4 непушача) имали су знатно ниже вредности FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO и FVC/DLCO. Обе подгрупе биле су униформисане према старости, али мушки пол био је преовлађујући међу пацијентима са опструктивним налазом на плућима. Концентрације CRP–а су значајно веће код пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима (седам пушача или бивших пушача и 4 непушача).

Захваћеност плућа у ССц је инфламаторна последица основне болести, а карактерише се активирањем алвеоларних макрофага, пролиферацијом фибробласта и екстрацелуларног матрикса, вероватно под утицајем неконтролисане продукције цитокина. Захваћеност плућа у плућном интерстицијуму обично се процењује након појаве респираторних симптома.<sup>65</sup>

Анализирали смо наведене параметре код наших пацијената подељених у две групе (пушачи или бивши пушачи и непушачи), подељене у складу са присуством или одсуством опструктивног налаза на плућима, регистрованога спирометријом. У групи пушача било је 7 пацијената са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом и 21 пацијент без опструктивног налаза на плућима. У групи непушача било је 4 пацијента са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом и 10 пацијената без опструктивног налаза. Очекивано, пацијенти са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом (седам пушача или бивших пушача и 4 непушача) имали су знатно ниже вредности FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO и FVC/DLCO. Обе подгрупе биле су униформисане према старости, али мушки пол био је преовлађујући међу пацијентима са опструктивним налазом на плућима. Концентрације CRP –а су значајно веће код пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима.

Степен захваћености плућног паренхима код пацијената са ССц може се проценити употребом тестова плућне функције. Параметри плућне функције пружају најбоље информације о укупном капацитету плућа (TLC), форсираном виталном капацитету

(FVC), форсираном експирационом волумену за једну секунду (FEV1) и дифузном капацитету плућа за угљен моноксид (DLCO).<sup>65</sup> Праћење форсираног виталног капацитета (FVC) код новодијагностиковане системске склерозе је корисно, јер његово смањење указује на појаву плућних лезија и прогресију основне болести.<sup>66</sup>

Greenvald и сарадници доказали су да су непушачи имали већи пад у укупном капацитету плућа и статичкој комплијанси плућа у поређењу са пушачима и бившим пушачима.<sup>67</sup> Индивидуална варијабилност је важна код поремећаја плућне функције и није довољно познато како пушење утиче на функцију плућа.

Cherniack и сарадници, описали су да су код пацијената са идиопатском плућном фиброзом, који су непушачи и бивши пушачи, однос DLCO / VA и FEV1 / FVC били су знатно нижи него код пацијената који су пушачи, док су TLC и FVC били већи него код непушача.<sup>68</sup> Наша студија показује да је дистрибуција пацијената са опструктивним налазом на плућима регистрована спирометријом униформна између пушача и непушача.

Steen и сарадници показали су да су код пушача пацијената са ССц откривене чешће и тешке опструктивне промене.<sup>69</sup> У поређењу са непушачима, пацијенти који су пушили и имали рестриктивну болест плућа имали су тежи облик болести. Дифузни капацитет плућа за угљен моноксид (DLCO) је значајно смањен код пушача пацијената са ССц у поређењу са непушачима.

#### **5. У нашој студији концентрације CRP-а биле су значајан предиктор захваћености плућа код пацијената ССц.**

Да би се постигао детаљнији увид у повезаност концентрација CRP-а са параметрима плућних функција, извршили смо корелациону анализу. Утврдили смо да су концентрације CRP-а биле у значајној негативној корелацији са FVC, FEV1 и DLCO. Такође, концентрације CRP-а биле су у реципрочним односима са FEV1/FVC и FVC/DLCO, иако статистичка значајност није постигнута.

Пацијенти са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирометријом имали су знатно ниже вредности односа FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO и FVC/DLCO односа. Обе подгрупе биле су униформне према старости, али мушки пол био је преовлађујући међу пацијентима са опструктивним налазом на плућима. Такође, у нашој студији доказано је да су концентрације CRP-а значајно веће код пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима.

Конечно, истраживали смо независне предикторе развоја опструктивног налаза на плућима регистрованих спирометријом. За ову сврху је коришћена мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Поред концентрације CRP-а, укључени су и године старости и пушачки статус. Концентрација CRP-а је откривена као значајан предиктор поремећаја функције плућа код пацијената ССц. Ни пушење, ни старост пацијената нису препознати као независни фактори присуства опструктивног налаза на плућима који је регистрован спирометријом.

Резултати нашег рада су потврдили налаз велике Канадске студије<sup>70</sup> да су повећане концентрације CRP-а повезане са дифузним кожним обликом ССц и тежином захватања коже и плућа. У нашој студији концентрације CRP-а биле су значајан предиктор захваћености плућа код пацијената ССц.



У нашој студији, пратили смо и опште антропометријске, клиничке и лабораторијске параметре код пацијената са ССц. Просечна старост пацијената је  $51,52 \pm 10,63$  година. Доминантно пацијенти са ССц су жене, 36 жена и 6 мушкараца. Просечно трајање болести је 29,00 (9,00-96,00) месеци. Пацијенти су груписани према типу ССц, тако да са дифузним обликом ССц има 17 пацијената, а са локализованим обликом ССц 25 пацијената. Од раније се зна да инциденца расте са годинама и највиша је од треће до пете деценије живота, што је доказано и у нашој студији. Познато је да жене обољевају око три пута чешће од мушкараца<sup>70,71</sup> што је потврђено и у нашој студији.

Склеродермни тип капилароскопских промена и антитопоизомераза I антитета су добри независни показатељи будућег развоја ССц и важни тестови код особа са Раупаудов-им феноменом у циљу идентификовања оних са високим ризиком од развоја ССц. АСА нису обавезно удружена са развојем ССц и могу се наћи и код пацијената са другим системским болестима, али њихова удруженост са склеродермним типом капилароскопских промена указује на повећани ризик од могућег развоја ССц<sup>72</sup>. Антинуклеусна антитета која су високо специфична за ССц су антитета на топоизомеразу I (anti SCl-70 At), антинуклеарна и антицентромерна. Ова антитета се налазе код 20% свих пацијената са ССц и код 40% пацијената са дифузном кожном ССц. Она су повезана са дифузним захватањем коже, интерстицијском болешћу плућа и захватањем бубрега и других унутрашњих органа. Антицентромерна антитета налазе се код 40-80% пацијената са ограниченом кожном ССц или CREST синдромом, док се код дифузног кожног облика ССц налазе код 2-5 % пацијената. Антинуклеусна антитета су релативно специфична за ССц и налазе се код 20-30% пацијената.

Наша студија је имала неколико ограничења. Прво, број пацијената укључених у студију био је мали. Разлог за то је да је ССц ретка болест. Друго потенцијално ограничење наше студије било је у томе што је укључивало већину пацијената са новодијагностикованом ССц, где још увек није дошло до развоја дисфункције ДК и ДП и осталих пратећих компликација основне болести.

## 8. ЗАКЉУЧАК

Основни налази у нашој студији су следећи:

1. Наши резултати нису показали корелацију тежине болести са већином ехокардиографских параметара функције ДК и ДП.
2. Добијени резултати сугеришу да би VNP могао бити чак и осетљивији на процену могућих кардиоваскуларних компликација у различитим облицима ССц.
3. Електрокардиографске промене у нашем раду нису показале значајност у смислу показатеља тежине болести и поремећаја функције десне коморе и преткоморе, иако је постојао тренд пораста QTc интервала и настанак инкомплетног блока десне гране код пацијената са дифузним обликом ССц.
4. Није било значајне разлике код пацијената са ССц и опструктивним налазом на плућима и без опструктивног налаза на плућима регистрованим спирометријом .
5. Концентрације CRP-а биле су значајан предиктор захваћености плућа код пацијената са ССц.

Без обзира на велики напредак у лечењу пацијената са системском склерозом, проценат кардиоваскуларних компликација код ових пацијената је и даље релативно висок. Рано откривање ССц у периоду пре значајних промена на одређеним органима или системима је у фокусу многих истраживача. ССц је доживотна болест и не може се излечити, али знајући да дисфункција срца значајно погоршава прогнозу, рано откривање срчаних компликација и одговарајућа терапија може побољшати квалитет живота пацијената. Наши прелиминарни подаци могу бити полазна тачка за веће студије са дужим праћењем, како би се боље дефинисала прогноза срчаних компликација код пацијената са системском склерозом. Рано откривање компликација ће нам омогућити да побољшамо квалитет живота и дугочекност код пацијената са кардиолошким манифестацијама у ССц.

## 9. РЕФЕРЕНЦЕ

1. Romanowska-Próchnicka K, Walczyk M, Olesińska M. Reumatologia. Recognizing systemic sclerosis: comparative analysis of various sets of classification criteria. 2016;54(6):296-305. doi: 10.5114/reum.2016.64906. Epub 2016 Dec 30.
2. Masi AT i sur. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
3. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014; 6(9): 993-1005.
4. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
5. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
6. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A311-8.
7. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117(3):557-67.
8. Morisset J, Vittinghoff E, Elicker BM, Hu X, Le S, Ryu JH, Jones KD, Haemel A, Golden JA, Boin F, Ley B, Wolters PJ, King TE Jr, Collard HR, Lee JS. Mortality Risk Prediction in Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease: The SADL Model. *Chest*. 2017 Nov;152(5):999-1007. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.009. Epub 2017 Jun 16.
9. Black CM, Welsh KI. Genetics of scleroderma. *Clin Dermatol* 1994;12:337-47.
10. Namboodiri AM, Rocca KM, Pandey JP. IgG antibodies to human cytomegalovirus late protein UL94 in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2004;37:241-4.
11. Bovenzi M1, Barbone F, Pisa FE, Della Vedova A, Betta A, Romeo L, Tonello A, Biasi D, Caramaschi P. Scleroderma and occupational risk factors: a case-control study. *G Ital Med Lav Ergon*. 2003 Jul-Sep;25 Suppl(3):46-7.
12. Thompson AE1, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1867-73.
13. Soukup T, Veleta T. Systemic sclerosis in 2017. *Vnitr Lek*. 2018 Spring;64(2):146-154.
14. Berger M, Steen VD. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1029-1035. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.019. Epub 2017 Aug 1.

15. Sandusky SB1, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):165-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken455.
16. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec;14(12):1087-96. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.012. Epub 2015 Jul 23.
17. Varga, J. & Hinchcliff, M. Connective tissue diseases: systemic sclerosis: beyond limited and diffuse subsets? *Nat. Rev. Rheumatol*. 10, 200–202 (2014).
18. Debendra Pattanaik, Monica Brown, Arnold E Postlethwaite. Vascular involvement in scleroderma. *Journal of Inflammation Research* 2011;4.
19. Xin-Ping Tian, Xuan Zhang. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol* 2013 November 7; 19(41): 7062-7068.
20. Andrew B. Shreiner, Charles Murray, Christopher Denton, and Dinesh Khanna. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016 ; 1(3): 247–256. doi:10.5301/jsrd.5000214.
21. Susanna Cappelli et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *European Respiratory Review* 2015 24: 411-419; DOI: 10.1183/16000617.00002915.
22. AS Deepa, Roopa Premanand Rachel, Priya Ramchandran, Uma Devaraj, S Abhilash Arnold, Vineeta Shobha, and George D'souza. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: A clinical profile. *Lung India*. 2016 Mar-Apr; 33(2): 144–147. doi: 10.4103/0970-2113.177439.
23. Mukherjee et al. Right Ventricular Strain in Systemic Sclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e003792. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003792.
24. Jaeger VK et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSScipher project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 1;57(3):441-450. doi: 10.1093/rheumatology/kex182.
25. D'Andrea A, D'Alto M, Di Maio M, Vettori S, Benjamin N, Cocchia R, Argiento P, Romeo E, Di Marco G, Russo MG, Valentini G, Calabrò R, Bossone E, Grünig E. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1733-42. doi: 10.1007/s10067-016-3279-9. Epub 2016 Apr 27.
26. Karna SK, Rohit MK, Wanchu A. Right ventricular thickness as predictor of global myocardial performance in systemic sclerosis: A Doppler tissue imaging study. *Indian Heart J*. 2015 Nov-Dec;67(6):521-8. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.021.
27. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2015 Mar;5(1):3-14. doi: 10.1086/679607.

28. Christophe Meune et al. Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Assessed by Tissue-Doppler Echocardiography During Routine Care. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. Vol. 58, No. 6, June 2008, pp 1803–1809. DOI 10.1002/art.23463
29. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Nov;12(11):678-691. doi: 10.1038/nrneph.2016.124. Epub 2016 Sep 19.
30. Caron, M. et al. Longitudinal study of renal function in systemic sclerosis. *J. Rheumatol*. 39, 1829–1834 (2012).
31. Randone SB1, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Apr;22(2):339-50. doi: 10.1016/j.berh.2008.01.008.
32. Ajili F. et al. Central nervous system involvement in systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. 2011 Dec;32(12):e122-4. doi: 10.1016/j.revmed.2011.10.011.
33. Sayaka Toki et al. Clinical and laboratory features of systemic sclerosis complicated with localized scleroderma. *Journal of Dermatology* 2015; 42: 283–287. doi: 10.1111/1346-8138.12775.
34. Mierau R, Roers A, Genth E. Laboratory diagnostics for systemic sclerosis. *Z Rheumatol*. 2007 May;66(3):206, 208-11.
35. Francesca Ingegnoli et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvascular Research*. Volume 89, September 2013, Pages 122-128.
36. Stergios Soulaïdopoulos et al. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. Volume 16, Issue 8, August 2017, Pages 787-795.
37. Hunter C. Champion. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 February ; 34(1): 181–viii.
38. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4.
39. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(9):H1373–81.
40. Frea S, Capriolo M, Marra WG, Cannillo M, Fusaro E, Libertucci D, Morello M, Gaita F. Echo Doppler predictors of pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis. *Echocardiography*. 2011;28:860–869. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01467.x.
41. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, Lechtzin N, Boyce D, Hummers LK, Houston T, Zaiman AL, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-

associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 2011;38:2410–2418. doi: 10.3899/jrheum.110512.

42. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-1619 [PMID: 19389575 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.004].
43. Amjadi et al. Course of Modified Rodnan Skin Score in Systemic Sclerosis Clinical Trials: Analysis of 3 Large Multicenter, Randomized Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 2009 August ; 60(8): 2490–2498. doi:10.1002/art.24681.
44. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:545–554. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975.
45. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1017–1026. doi: 10.1093/rheumatology/ker269.
46. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, Desai A, Seibold JR. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol.* 2008;35:458–465.
47. Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Vliegen HW, Delgado V. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:628–636. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971465.
48. Hassoun PM. Therapies for scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 187-196 [PMID: 19885388 DOI: 10.1586/ers.09.5].
49. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:59-63.
50. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, Kou S, Henri C, Caballero L, De Sousa C, Sprynger M, Andre B, Pierard LA, Lancellotti P. Cardiovascular outcome in systemic sclerosis. *Acta Cardiol.* 2015;70:554-63.
51. Giallafos I, Triposkiadis F, Oikonomou E, Giamouzis G, Aggeli K, Konstantopoulou P, Kouranos V, Mavrikakis M, Giallafos J, Stefanadis C, Sfikakis PP. Incident atrial fibrillation in systemic sclerosis: the predictive role of B-type natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55:313-21.

52. Elshamy HA, Ibrahim SE, Farouk HM, Moustafa AA, Aly IM, Osman WM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: new insights. *Eur J Dermatol.* 2011;21:686-90.
53. Gigante A, Rosato E, Liberatori M, Sardo L, Di Paolo M, Marinelli P, Barilaro G, Palange P, Amoroso A, Tubani L. In systemic sclerosis prolonged QTc interval is associated with reduced exercise tolerance. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:570-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.004.
54. Silvia Bellando-Randone; Serena Guiducci; Marco Matucci-Cerinic. Patient Subgroups and Potential Risk Factors in Systemic Sclerosis: Is There a Possibility of an Early Diagnosis? *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5(5):555-564.
55. Medsger TA Jr., Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, et al. (1999) A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *Journal Rheum* 26(10): 2159–2167.
56. Hilda T. Draeger. , Shervin Assassi , Roozbeh Sharif, Emilio B. Gonzalez , Brock E. Harper. , Frank C. Arnett , Ameena Manzoor , Richard A. Lange , Maureen D. Mayes. Right Bundle Branch Block: A Predictor of Mortality in Early Systemic Sclerosis. *PLOS ONE.* October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e78808.
57. Fritha A Munday , Sirisha Asuri , Sarah McIntosh , Heather Jackson , Anthony Tang4 and Laura Arbour. Increased Corrected QT Interval (QTc) in First Nations Women of Northern British Columbia with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Int J Clin Cardiol* 2016, 3:072.
58. Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G, Giuggioli D, Ghizzoni C, Ferri C. Measuring microangiopathy abnormalities in systemic sclerosis patients: the role of capillaroscopy-based scoring models. *Am J Med Sci.* 2014 Oct;348(4):331-6. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000282.
59. Smith V. et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation.* 2016 Jul;23(5):364-72. doi: 10.1111/micc.12281.
60. Hunter C. Champion. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 February ; 34(1): 181–viii.
61. Morelli S1, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C, De Marzio P. Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol.* 1996 Dec 6;57(2):151-60.
62. A. Kahan G. Coghlan V. McLaughlin. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep110.
63. Draeger HT1, Assassi S, Sharif R, Gonzalez EB, Harper BE, Arnett FC, Manzoor A, Lange RA, Mayes MD. Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis. *PLoS One.* October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e78808.
64. Bielous-Wilk A1, Poreba M, Staniszewska-Marszałek E, Poreba R, Podgórski M, Kałka D, Jagielski D, Rusiecki L, Pilecki W, Baran E, Andrzejak R, Sobieszcańska M. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without

clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Jul;14(3):251-7.  
doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00306.x.

65. Plavec G, et al. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(9): 688–691.
66. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283–9.
67. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H, Simmons M, Duann S, Furst DE, Clements P (1987) Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 83:83–92
68. Cherniack RM, Colby TV, Flint A et al (1995) Correlation of structure and functions in idiopathic pulmonary Wbrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1180–1188
69. Steen V, Owens G, Fino G, Rodnan G, Medsger T (1985) Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *ArthritisRheum* 28:759–767
70. Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Canadian Scleroderma Research Group. Baron M, et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:1405–14. [PubMed: 22556030]
71. Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87(5): 525–7.
72. S. Pavlov-Dolijanović, N. Damjanov, N. Vujasinović Stupar, S. Baltić. Prognostički značaj sklerodermnog tipa kapilaroskopskih promena, anticentromernih antitela i antitela na topoizomerazu I za razvoj veoma rane sistemske skleroze.