



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јелена Стефановић Нешковић

**УТИЦАЈ СИСТЕМСКЕ СКЛЕРОЗЕ НА ФУНКЦИЈУ ДЕСНЕ КОМОРЕ И ДЕСНЕ
ПРЕТКОМОРЕ ИСПИТИВАЊЕМ ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ И
ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФСКИХ ПАРАМЕТАРА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Коментори:

др сци. мед. Анђелка Ристић, редовни професор

др сци. мед. Милан Петронијевић, редовни професор

Крагујевац, 2019. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| <i>I Аутор</i> |
|---|
| Име и презиме: Јелена Стефановић Нешковић |
| Датум и место рођења: 24.11.1979.године |
| Садашње запослење: Интерниста у Клиници за кардиологију и ургентну интерну медицину, Војномедицинска академија, Београд |
| |
| <i>II Докторска дисертација</i> |
| Наслов: Утицај системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе испитивањем ехокардиографских и електрокардиографских параметара |
| Број страница: 90 |
| Број слика: 15 |
| Број библиографских података: 72 |
| Установа и место где је рад израђен: Клиника за кардиологију и ургентну интерну медицину, Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд |
| Научна област (УДК): Интерна медицина, Кардиологија |
| Коментори: Проф. др сци.мед. Анђелка Ристић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, проф. др сци.мед. Милан Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду |
| |
| <i>III Оцена и одбрана</i> |
| Датум пријаве теме: 17.02.2017.године |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-165/11 од 07.03.2018.године |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник2. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан3. Проф. др Александра Томић-Лучић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан4. Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан5. Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан |
| Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник2. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета |

у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Датум одбране дисертације:

Апстракт

Увод. Системска склероза(ССц) је аутоимуна болест везивног ткива која утиче на различита ткива и органе, укључујући кожу, плућа, бубреге, гастроинтестинални тракт и кардиоваскуларни систем. Компликације на срцу су најчешће препознат проблем и значајан узрок морбидитета.

Пацијенти и методе истраживања: Студијску популацију чини 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).

Резултати: Наши резултати нису показали корелацију тежине болести са већином ехокардиографских параметара функције десне коморе и десне преткоморе. 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. 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. 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 нашој студији концентрације CRP-а биле су значајан предиктор захваћености плућа код пацијената ССц.

Закључак: 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 дуговечност код пацијената са кардиолошким манифестацијама у ССц.

Кључне речи: Системска склероза, десна комора, десна преткомора, ехокардиографија, електрокардиографија.

Abstract.

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease which affects various tissues and organs, including skin, lungs, kidneys, gastrointestinal tract and cardiovascular system. Cardiac involvement is the most commonly recognized problem and a significant cause of morbidity.

Patients and methods: The study population included 42 patients with both sexes, with newly diagnosed systemic sclerosis, as well as patients in whom the disease was diagnosed earlier, and came in 2016 for screening. In addition, echocardiographic examination was performed with an equal number of subjects of the appropriate sex and age, who were completely healthy (control group) until the time of the examination.

Results: Our results did not show a correlation of the severity of the disease with most echocardiographic parameters of the right ventricular function and right atrium. The obtained results suggest that BNP could be even more sensitive to the assessment of possible cardiovascular complications in different forms of SSc. Laboratory determination of BNP can be useful for differentiating different forms of systemic sclerosis, as well as for predicting the severity of the disease and future cardiovascular complications. Electrocardiographic changes in our study did not show significance in terms of the severity of the disease and the disorder of the right ventricle and right atrial, although there was a trend of QTc interval growth and the incidence of an incomplete right bundle branch block in patients with diffuse SSc.

In our study, we concluded that there was no significant difference in in the SSc patients with the obstructive pulmonary pattern revealed by spirometry and without obstructive pulmonary pattern. CRP concentrations were a significant predictor of lung involvement in SSc patients.

Conclusion: Regardless of the great progress in the treatment of patients with systemic sclerosis, the percentage of cardiovascular complications in these patients is still relatively high. Early detection of SSc in the period prior to significant involvement on certain organs or systems is in the focus of many researchers. SSc is a lifelong illness and can not be cured, but knowing that heart dysfunction significantly worsens prognosis, early detection of cardiac complications and appropriate therapy can improve the quality of life of patients. Our preliminary data may be the starting point for larger studies with longer follow-up, in order to better define the prognosis of cardiac complications in SSc patients. Early detection of complications will allow us to improve quality of life and longevity in patients with cardiac manifestations in SSc.

Key words: systemic sclerosis, right ventricle, right atrium, echocardiography, electrocardiography

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се својим менторима професорки Анђелки Ристић, без чијег несебичног ангажовања, стручне помоћи и људске подршке овај рад не би био могућ. Захваљујем се професору Милану Петронијевићу који ми је обезбедио услове за рад са пацијентима у Клиници за реуматологију, на великој подршци и помоћи током реализације моје докторске дисертације.

Велику захвалност на лепој сарадњи, помоћи и саветима дугујем професорки Бранки Ђуровић.

Такође бих се захвалила на подршци и помоћи особљу Клинике за реуматологију и Клинике за кардиологију и ургентну интерну медицину.

Посебно се захваљујем се доценткињи Александри Грдинић, на идејама за дизајн студије самог истраживања и помоћи у критичкој дискусији резултата моје докторске тезе.

Захваљујем се и доценткињи Александри Зељковић, на саветима и помоћи током статистичке обраде података.

Највећу захвалност дугујем својим родитељима, Живки и Радојку, који су ми, у тешким временима иза нас, утабали пут до места на коме се у овом тренутку налазим.

Захваљујем се и мојој сестри Марији, која је имала веома важну улогу у вишестепеном прегледу моје дисертације и лексичким корекцијама, на подршци и љубави коју ми је пружала за све време трајања овог, мени тако важног пројекта.

Наравно, моја инспирација и извор снаге је моја породица, супруг и мој мали Ђорђе.

Ову докторску дисертацију посвећујем својим родитељима Живки и Радојку.

Београд, 2019.год.

| | |
|---|-----------|
| Садржај | 7 |
| 1. Увод | 7 |
| 1.1. Дефиниција | 9 |
| 1.2. Класификација системске склерозе | 9 |
| 1.2.1. Подтипови системске склерозе | 11 |
| 1.3. Епидемиологија | 14 |
| 1.4. Етиологија | 14 |
| 1.5. Патофизиологија | 14 |
| 1.6. Клиничка слика системске склерозе | 16 |
| 1.6.1. Општи симптоми | 16 |
| 1.6.2. Кожне промене | 16 |
| 1.6.3. Васкуларне промене | 16 |
| 1.6.4. Промене на унутрашњим органима | 18 |
| 1.6.4.1. Гастроинтестинални тракт | 18 |
| 1.6.4.2. Плућа | 19 |
| 1.6.4.3. Срце | 21 |
| 1.6.4.4. Бубрези | 21 |
| 1.6.4.5. Коштано-мишићни систем | 22 |
| 1.6.5.6. Централни нервни систем | 22 |
| 1.7. Дијагноза | 22 |
| 1.7.1. Лабораторијски тестови | 23 |
| 1.7.2. Серолошки тестови | 23 |
| 1.7.3. Капилароскопија | 23 |
| 1.7.4. Електрокардиограм | 24 |
| 1.7.5. Ехокардиографија | 24 |
| 1.7.6. Спирометрија | 24 |
| 1.8. Диференцијална дијагноза | 25 |
| 1.9. Лечење | 25 |
| 1.10. Ток и прогноза болести | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 2. Циљеви студије | 26 |
| 2.1. Радна хипотеза | 26 |
| 3. Снага студије и величина узорка | 30 |
| 4. Статистичка обрада података | 30 |
| 5. Резултати | 31 |
| 6. Дискусија | 51 |
| 7. Закључак | 59 |
| 8. Скраћенице | 60 |
| 9. Литература | 61 |
| 10. Биографија | 69 |
| 11. Библиографија | 71 |
| Прилог 1 | 72 |
| Образац 1- Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације | 79 |
| Образац 2- Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације | 80 |
| Рад из доктората-услов за одбрану | 82 |

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).¹

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.²
- 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 |
| Раунаудов феномен | - | 3 |
| Аутоантитела типична за ССц (АЦА антицентромерна, анти SCI-70 антитопоизомераза I (ТОРО I) или анти-фибриларин) | Антицентромерна АнтиSCI-70 антитопоизомераза I (ТОРО I) Антитела на RNK полимеразу III | 3 |

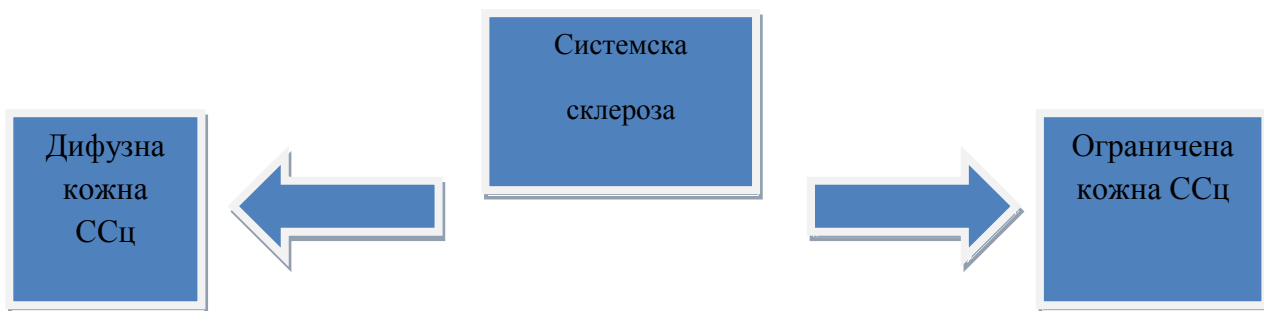
Табела 1. Критеријуми за ССц према: Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737

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

1.2.1. Подтипови системске склерозе

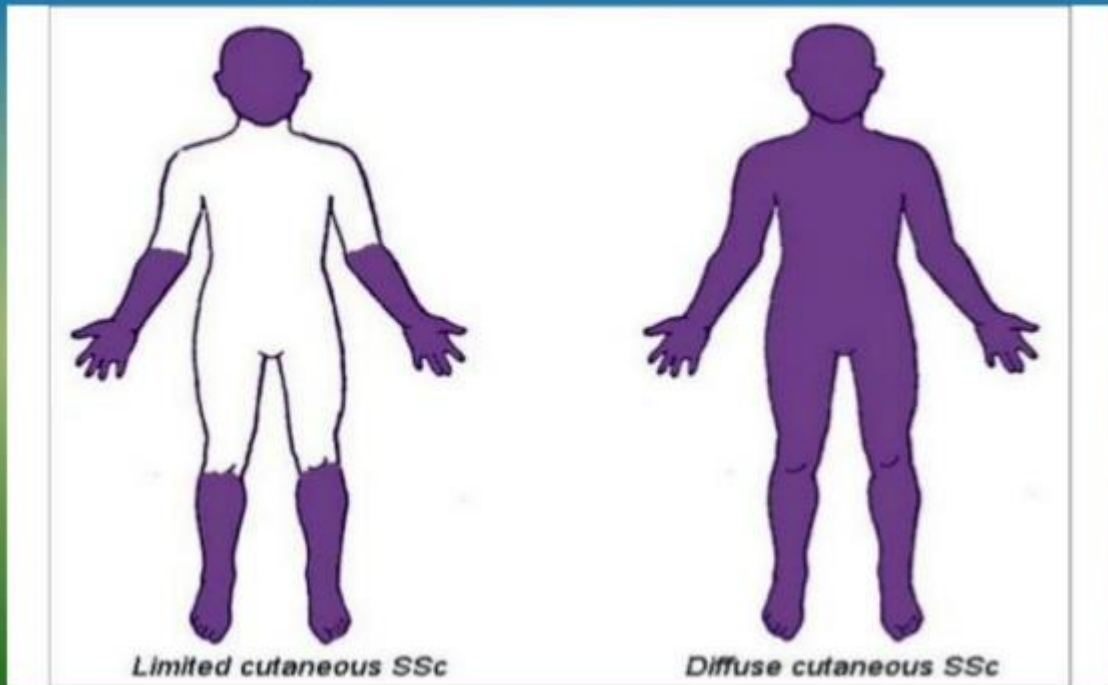
Постоје 2 подтипа ССц-а:

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) ^{3,4} (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, Raynaudov феномен, езофагеални дисмотилитет, склеродактилија и телангиектазије.

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

Calcinosis- calcium deposits in the skin



Raynaud's phenomenon- spasm of blood vessels in response to cold or stress



Esophageal dysfunction- acid reflux and decrease in motility of esophagus



Sclerodactyly- thickening and tightening of the skin on the fingers and hands



Telangiectasias- dilation of capillaries causing red marks on surface of skin



 ADAM

Слика 3. КРЕСТ синдром

Локализовани облици су:

- morphaea (појединачна површина или вишеструке плаже отврдле коже)
- тракаста, односно линеарна склеродермија која захвата екстремитете и лице.
- 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, обољевају све расе. Инциденца расте са годинама и највиша је од треће до пете деценије живота. Жене обољевају око три пута чешће од мушкараца.^{5,6} 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.⁷

Могући узрочници и фактори ризика за настанак ССц су генетика, инфективни и фактори средине.⁸

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.⁹

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

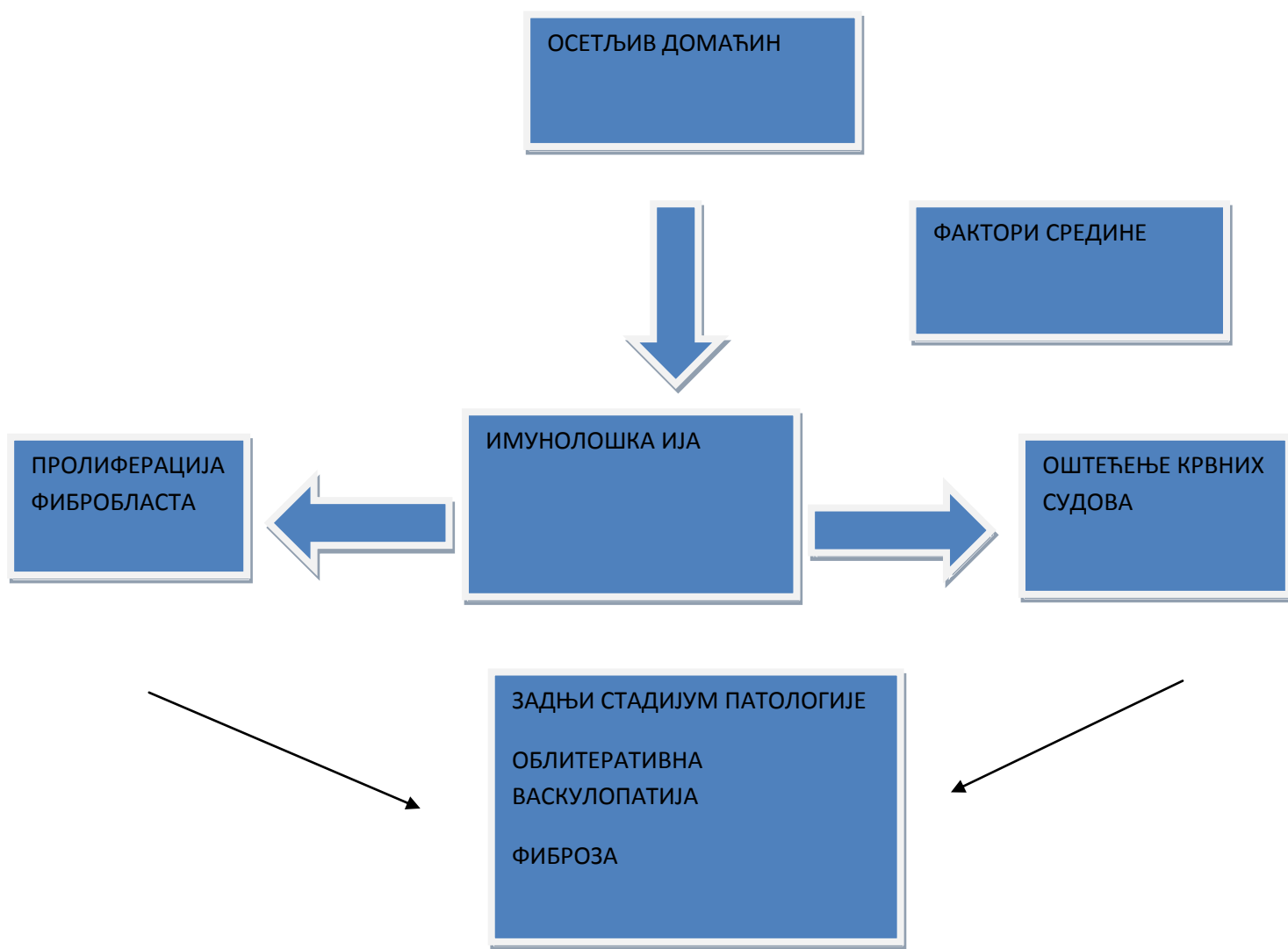
Повезаност фактора из средине и ССц је испитивана у многим истраживањима.^{6,9} Уочена је повезаност силицијума и ССц код мушкараца који су били изложени силицијумској прабини на радном месту.^{6,9} Мада, касније истраживање није доказало повезаност силицијума и ССц.^{9,10}

Од осталих фактора средине наводе се винил хлорид, епоксидна смола, пестициди, органски растварачи и неки лекови нпр. Блеомицин и таксани - доцетаксел и пацитаксел.^{11,12}

1.5. Патопфизиологија

Главни патопфизиолошки механизми у току развоја ССц су иницијално изазвани поремећеном равнотежом метаболизма везивног ткива што за последицу има појаву фиброзе коју прати.^{13,14}

- 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, укочени зглобови, губитак снаге, бол, поремећај спавања, дисколорација коже. Ређи симптоми су диспнеја, диспесија, 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.¹⁶

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.¹⁷

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.¹⁷

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.¹⁸



Слика 5. Раунаудов феномен



Слика 6. Лезије прстију, улцерације

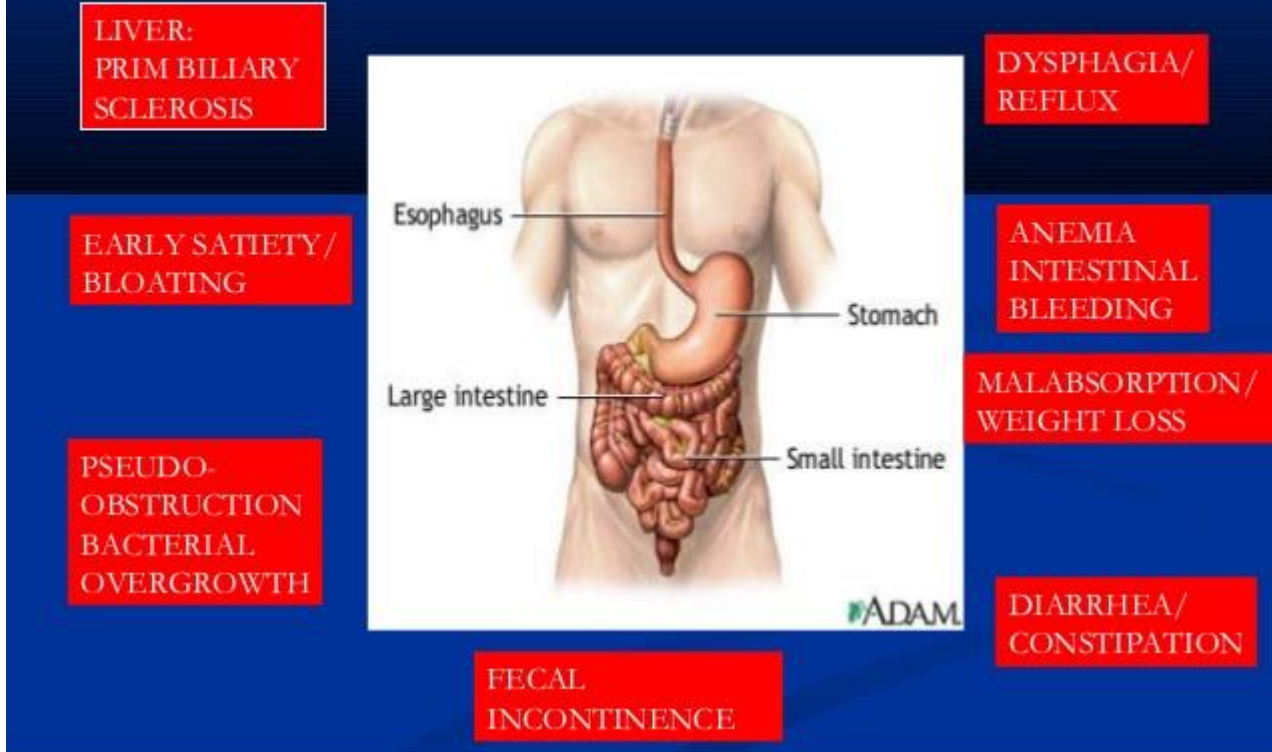
1.6.4. Промене на унутрашњим органима

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

1.6.4.1. Гастроинтестинални тракт

Гастроинтестинални систем је захваћен код већине пацијената са оба облика ССц.¹⁹ 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.²⁰

SSc and the GI tract



Слика 7. Гастроентеролошке манифестације у ССЦ

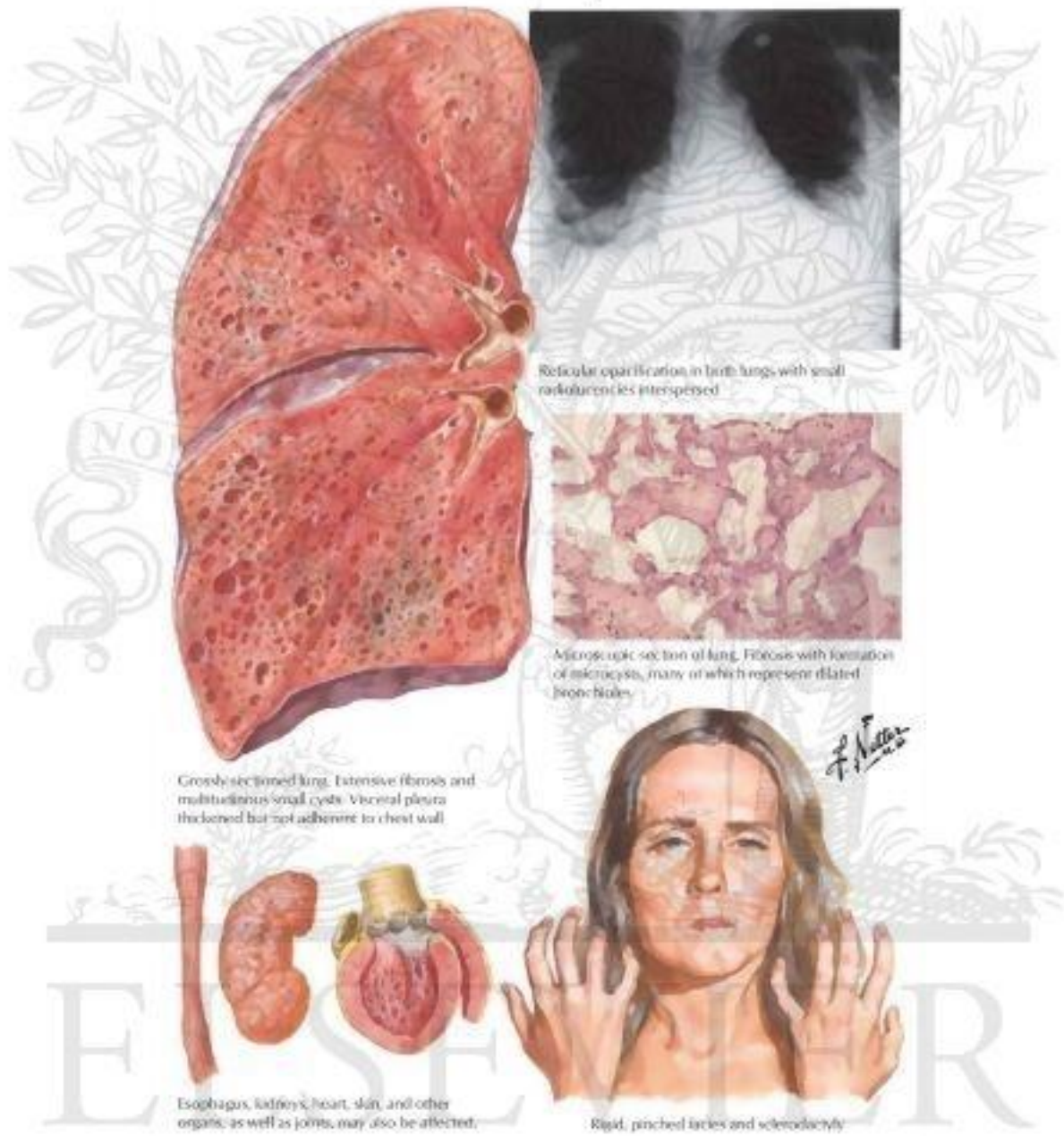
1.6.4.2. Плућа

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.²¹ 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.²²

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%.^{23,24} Присуство срчаних манифестација је лош прогностички фактор и један је од водећих узрока смртности у болесника са ССц.^{4,23,24,25} 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.^{3, 23,24,25, 26,27,28.}

Cardiac Involvement

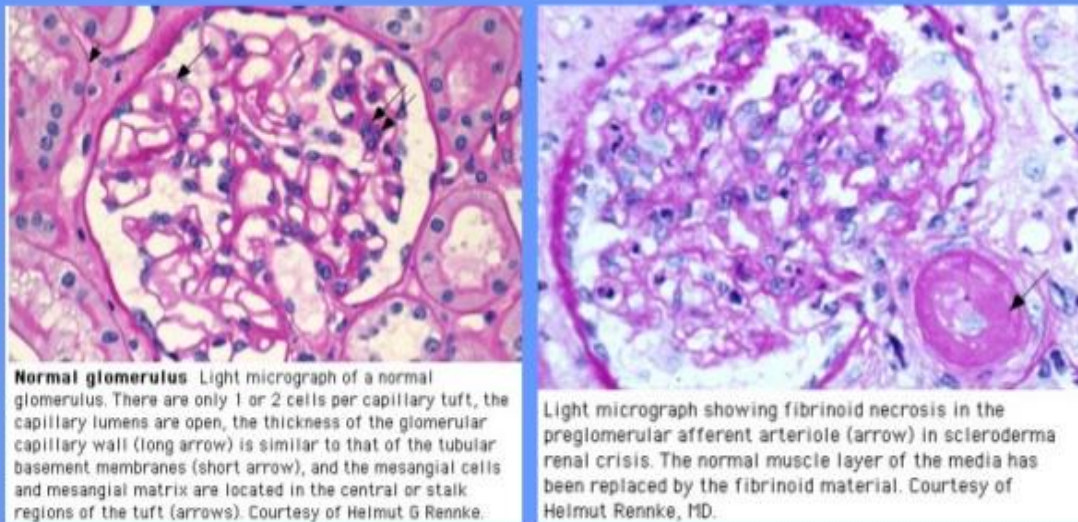
| Cardiac Manifestation | Prevalence | Diagnosis | Treatment |
|-----------------------|------------|----------------------|------------------------------------|
| Myocarditis | Rare | Cardiac MRI, Biopsy | Cytoxan + steroids |
| Pericardial effusion | 5-16% | Echocardiogram | None; NSAIDs if symptomatic |
| 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.^{29,30}

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.¹⁵ Најчешће манифестације захваћености мишића су миозитис и миопатија. Миопатију карактерише благи пораст ензима креатин киназе (СК) и ЕМНГ промене. Миозитис се карактерише изразитом мишићном слабошћу, вишеструким порастом СК ензима у односу на референтне вредности и карактеристичним ЕМНГ налазом, као и карактеристичним патохистолошким налазом.³¹

1.6.4.6. Централни нервни систем

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

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.³³

1.7.2. Серолошки тестови

Прати се концентрација : Антинуклеарних антитела (ANA), антитела на топоизомеразу I (anti Scl 70 At), антицентромерних антитела (ACA).^{33,34}

| Scleroderma Autoantibodies | | | | |
|----------------------------|-------------|-----------|-----------------------|---|
| Antigen | ANA Pattern | Frequency | Clinical Associations | Organs Involved |
| Scl-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.³⁵ Код пацијената са ССц приказују се морфолошке промене крвних судова, укључујући смањену капиларну густину и облитерацију крвних судова због интималне пролиферације и фиброзе.³⁶

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.³ Најчешће промене регистроване на електрокардиограму су преткоморски и коморски поремећај ритма, блокови различитог степена, знакови миокардне исхемије, хипертрофије комора.^{37,25,26}

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.¹ 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.^{3, 22,26,27.} По препоруци The European Heart Association, ехокардиографски преглед треба радити једном годишње за асимптоматске пацијенте са ССц и пацијенте са симптоматским болестима везивног ткива.²⁸

1.7.6. Спирометрија

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).^{21,22}

1.8. Диференцијална дијагноза

| |
|---|
| Диференцијална дијагноза |
| Buschkeova 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.³⁸

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,
 - QTc- 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 пулсног 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, реуматидни 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 \pm 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 категоричких 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.

| | Пацијенти са ССц (42) |
|---|------------------------------|
| Узраст (Године) | 51,52 ± 10,63 |
| Пол, (мушки/жене) | 6/36 |
| Трајање болести (месеци)[#] | 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)[#] | 58,00 (50,00-70,25) |
| Уреа (mmol/L) | 5,21 ± 2,03 |
| CRP (mg/L)* | 2,95 (1,82-4,79) |
| Леукоцити (10⁹/L) | 7,41 ± 2,57 |
| Еритроцити (10⁹/L) | 4,57 ± 0,52 |
| Хемоглобин (g/L) | 126,31 ± 14,40 |
| Хематокрит (L/L) | 0,41 ± 0,05 |
| Седиментација (mm/h)[#] | 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 (10⁹/L) | 261,24 ± 81,71 |
| AST (IU/L)[#] | 24,00 (20,00-31,75) |

| | |
|--|---------------------|
| ALT (IU/L) # | 20,00 (18,00-31,50) |
| BNP (pg/mL) | 37,28 (22,22-48,75) |
| ANA (pozitivna, %) | 95,1 |
| ACA (pozitivna, %) | 41,5 |
| Antitopoizomeraza At (pozitivna, %) | 39,0 |
| ССц према налазу капилароскопије (рана/активна/касна) | 8/23/11 |
| Rodnan skor # | 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 категоричке податке *Вредности су приказане као геометријске средине (интервали поузданости). #Због асиметричне расподеле, вредности су приказане као медијане (интерквartilни 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 E_{tz}/A_{tz} , E_{tz}/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) [#] | 0.40 (0.40-0.51) | 0.35 (0.30-0.98) | <0.001 |
| RV _{ESA} (mm) | 5.55 (4.50-8.25) | 5.90 (4.38-6.90) | 0.408 |
| RV _{EDA} (mm) | 10.50 (9.23-13.53) | 12.20 (9.40-13.08) | 0.368 |
| ФАС (%) | 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 _{tz} (cm/s) [#] | 55.90 (46.90-59.55) | 56.80 (53.88-62.40) | 0.021 |
| A _{tz} (cm/s) [#] | 38.00 (35.08-39.83) | 44.25 (41.53-49.53) | <0.001 |
| E _{tz} /A _{tz} [#] | 1.40 (1.30-1.70) | 1.30 (1.14-1.38) | 0.001 |
| E _{tz} /e [#] | 5.20 (4.19-6.35) | 4.60 (4.10-4.90) | 0.017 |
| s' (cm/s) [#] | 12.90 (11.48-15.70) | 12.00 (11.33-12.68) | 0.007 |
| e' (cm/s) [#] | 10.80 (8.19-14.18) | 12.10 (10.53-12.70) | 0.148 |
| a' (cm/s) [#] | 13.20 (11.85-15.80) | 9.35 (8.70-10.10) | <0.001 |
| e'/a' [#] | 0.70 (0.50-0.95) | 1.10 (0.90-1.30) | <0.001 |
| DT (ms) [#] | 193.00 (159.50-232.00) | 204.50 (160.00-216.75) | 0.981 |
| TR Vmax (cm/s) [#] | 2.51 (2.13-2.78) | 2.02 (1.76-2.32) | <0.001 |
| RVSP (mm Hg) | 33.51 ± 8.71 | 28.80 ± 4.42 | 0.003 |
| VCI (cm) [#] | 1.50 (1.13-1.70) | 1.19 (1.02-1.56) | 0.005 |
| PVR (MPa·s/m ³) [#] | 1.56 (1.28-1.99) | 1.22 (1.14-1.30) | <0.001 |

| | | | |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| TEI index[#] | 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 \pm Sd за континуалне варијабле, или као апсолутне фреквенције за категоричне варијабле и упоређени Student t -тестом или Chi-square тестом.

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

Поред тога, упоређивали смо исте параметре као у претходној анализи код пацијената са ограниченом кожном болешћу (ЛССц) и са дифузним кожным 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.

| | DSSc (n=17) | LSSc (n=25) | P |
|--|--------------------|--------------------|----------|
| Године | 52.06 \pm 9.52 | 51.16 \pm 11.51 | 0.792 |
| Пол, мушки (n) | 6 | 0 | 0.002 |
| Задебљање зида ДК (cm)[#] | 0.40 (0.38-0.53) | 0.40 (0.40-0.55) | 0.252 |
| RV_{ESA} (mm) | 5.60 (4.55-8.15) | 5.50 (4.46-8.30) | 0.635 |
| RV_{EDA} (mm) | 10.10 (9.01-15.00) | 10.70 (9.50-13.30) | 0.808 |
| FAС (%) | 49.82 \pm 11.61 | 48.67 \pm 13.92 | 0.781 |
| Величина ДП на крају дијастоле- дуга оса (cm) | 4.45 \pm 0.62 | 4.45 \pm 0.54 | 0.978 |
| Величина ДП на крају дијастоле- кратка оса (cm) | 3.52 \pm 0.34 | 3.45 \pm 0.47 | 0.606 |
| TAPSE (cm) | 2.44 \pm 0.47 | 2.49 \pm 0.33 | 0.670 |

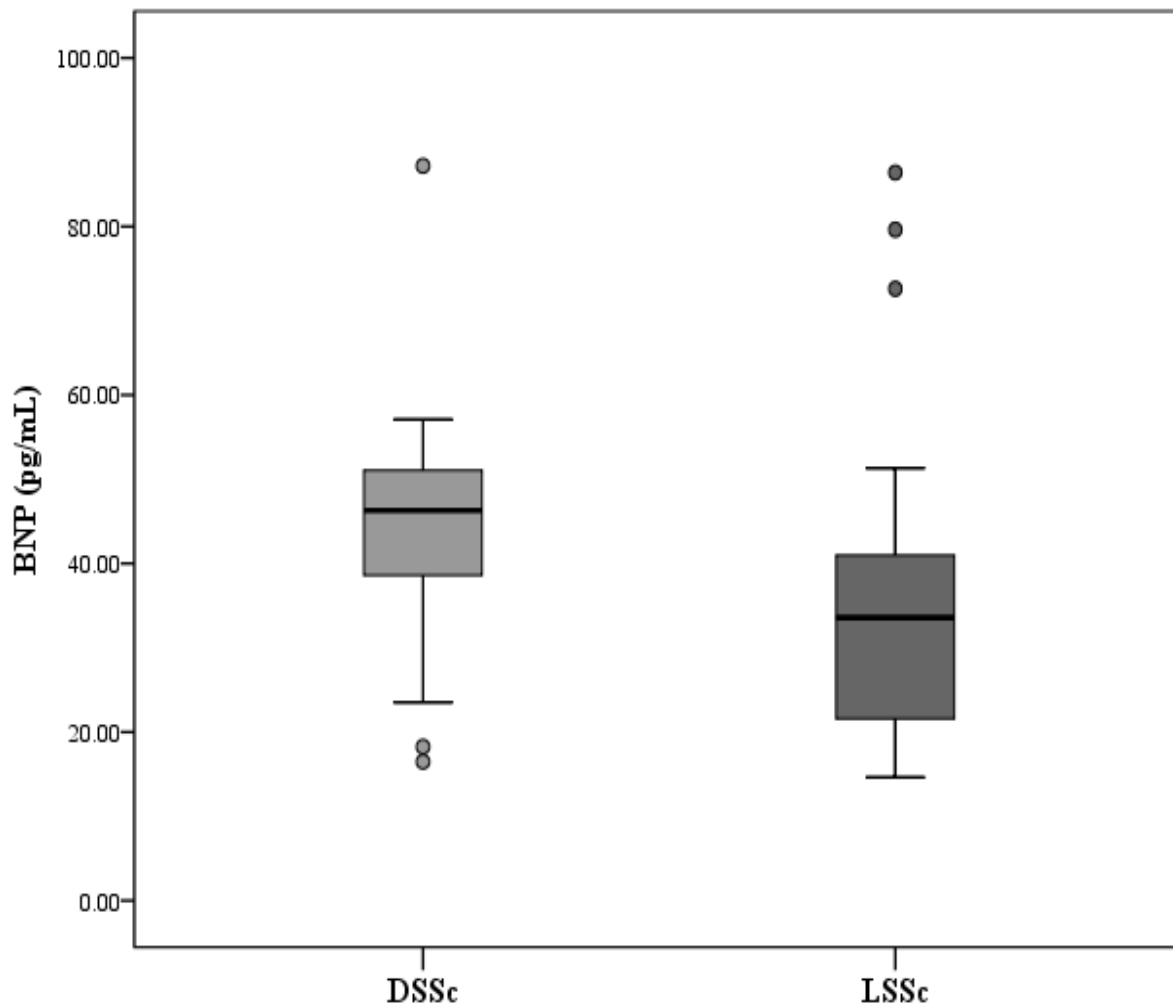
| | | | |
|--|------------------------|------------------------|-------|
| E_{tz} (cm/s)[#] | 51.40 (46.40-58.65) | 56.80 (47.70-62.70) | 0.159 |
| A_{tz} (cm/s)[#] | 38.20 (35.10-45.05) | 38.00 (35.00-39.00) | 0.450 |
| E_{tz}/A_{tz}[#] | 1.40 (1.30-1.57) | 1.50 (1.25-1.70) | 0.660 |
| E_{tz}/e'[#] | 5.77 (4.45-6.70) | 5.20 (3.53-5.85) | 0.299 |
| s' (cm/s)[#] | 12.80 (10.99-16.25) | 13.20 (11.85-15.40) | 0.710 |
| e' (cm/s)[#] | 9.80 (8.05-11.95) | 11.60 (8.44-16.15) | 0.187 |
| a' (cm/s)[#] | 13.90 (12.25-16.55) | 12.80 (11.50-15.10) | 0.270 |
| e'/a'[#] | 0.60 (0.49-0.70) | 0.88 (0.55-1.23) | 0.008 |
| DT (ms)[#] | 201.00 (155.50-245.00) | 187.00 (159.00-232.00) | 0.682 |
| TR Vmax (cm/s)[#] | 2.57 (2.10-3.27) | 2.50 (1.16-1.75) | 0.346 |
| RVSP (mm Hg) | 33.06 ± 10.08 | 33.82 ± 7.85 | 0.786 |
| VCI (cm)[#] | 1.60 (1.40-1.70) | 1.50 (1.15-1.75) | 0.554 |
| PVR (MPa·s/m³)[#] | 1.56 (1.32-17.16) | 1.46 (1.26-1.76) | 0.150 |
| TEI index[#] | 0.30 (0.30-0.45) | 0.40 (0.30-0.45) | 0.559 |

Табела 7. Параметри функције десне коморе код пацијената са ДССЦ и ЛССЦ

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

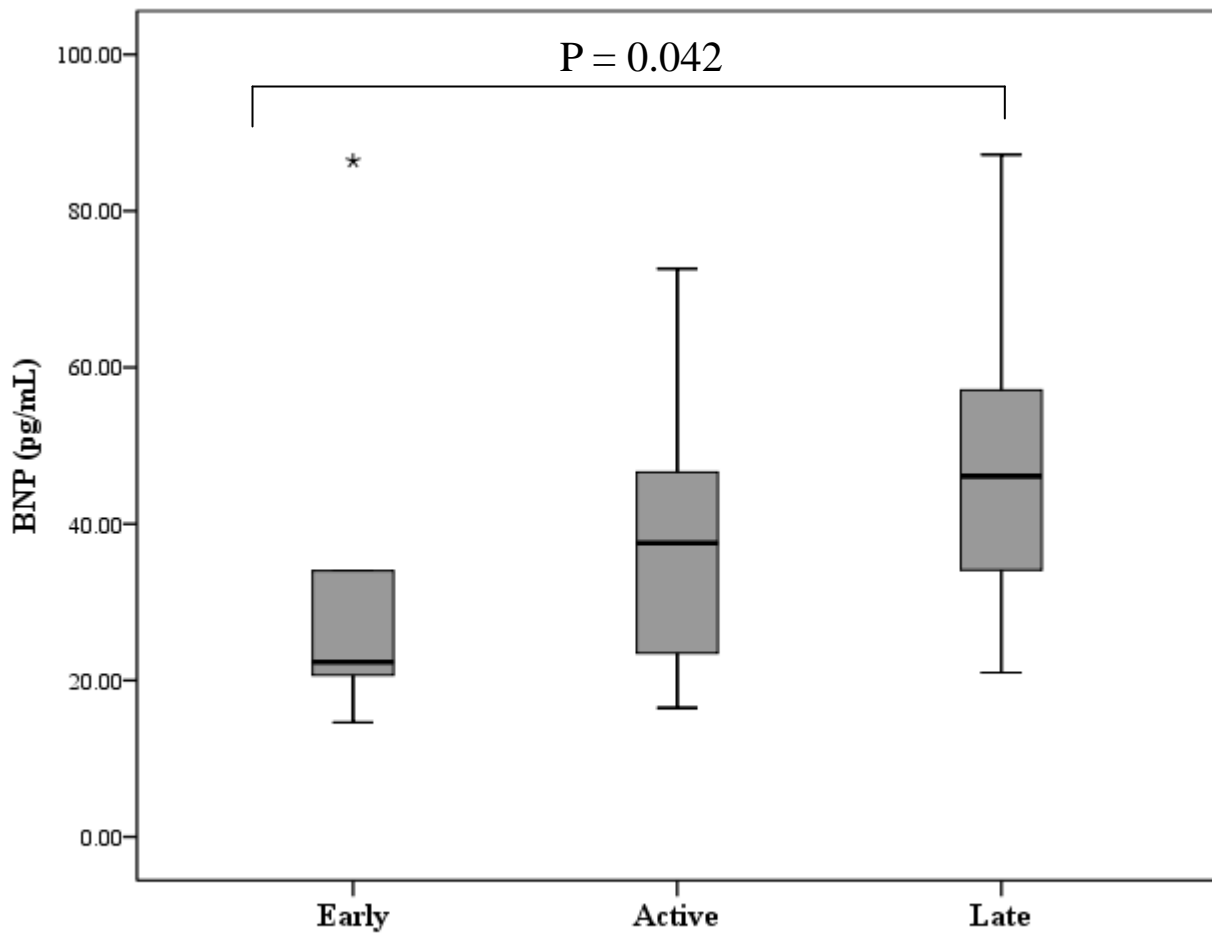
[#] Због асиметричне расподеле, вредности су представљене као средња (интерквartilни распон) и анализирани Mann-Whitney U-тестом.

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), FАC, плућном васкуларном резистенцијом (PVR) и Rodnan-овим скором, док је у негативној корелацији са односом e'/a' .

| | Spearman-ов коефицијент корелације | P |
|--|---|----------|
| Године | 0.417 | 0.007 |
| Дужина трајања болести (месеци) | 0.358 | 0.023 |
| CRP (mg/L) | 0.348 | 0.032 |
| FАC (%) | 0.366 | 0.022 |
| e'/a' | -0.389 | 0.013 |
| PVR (MPa·s/m³) | 0.323 | 0.042 |
| Rodnan score | 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 |
|--|------------------|------------------|-------|
| Узраст (године) | 51.57 ± 11.06 | 51.43 ± 10.13 | 0.968 |
| Пол, мушки (%) | 10.7 | 21.4 | 0.383 |
| FVC (%) | 97.95 ± 23.00 | 90.61 ± 15.31 | 0.287 |
| FEV1 (%) | 98.41 ± 20.61 | 91.49 ± 15.88 | 0.277 |
| FEV1/FVC (%) | 96.91 ± 13.80 | 94.69 ± 11.84 | 0.610 |
| DLCO (%) | 66.59 ± 16.99 | 59.07 ± 21.75 | 0.226 |
| FVC/DLCO (%) | 73.45 ± 16.49 | 66.14 ± 25.30 | 0.265 |
| Опструктивни налаз регистрован спирографијом (%) | 25.0 | 28.6 | 0.541 |
| CRP (mg/L)* | 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 спирографијом. Добијени резултати су приказани у Табели 9.

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

Очекивано, пацијенти са опструктивним налазом на плућима регистрованим спирографијом (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 орструктивног налаза на плућима који је регистрован спирометријом.

| Варијабле у моделу | OR | 95 % CI | P |
|------------------------------------|-------|----------------|-------|
| CRP (mg/L) | 9.043 | (1.006-81.282) | 0.049 |
| Узраст (године) | 0.944 | (0.864-1.031) | 0.198 |
| Пушачке навике (0-не, 1-да) | 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) [#] | 0,40 (0,40-0,51) |
| Величина десне коморе на крају систоле(mm) [#] | 5.55 (4.50-8.25) |
| Величина десне коморе на крају дијастоле (mm) [#] | 10.50 (9.23-13.53) |
| FAC (%) | 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 _{tz} (cm/s) [#] | 55.90 (46.90-59.55) |
| A _{tz} (cm/s) [#] | 38.00 (35.08-39.83) |
| E _{tz} /A _{tz} [#] | 1.40 (1.30-1.70) |
| E _{tz} /e' [#] | 5.20 (4.19-6.35) |
| s' (cm/s) [#] | 12.90 (11.48-15.70) |
| e' (cm/s) [#] | 10.80 (8.19-14.18) |
| a' (cm/s) [#] | 13.20 (11.85-15.80) |
| e'/a' [#] | 0.70 (0.50-0.95) |
| T (ms) [#] | 193.00 (159.50-232.00) |
| TR Vmax (cm/s) [#] | 2.51 (2.13-2.78) |
| RVSP (mm Hg) | 33,51 ± 8,71 |
| VCI (cm) [#] | 1.50 (1.13-1.70) |
| PVR (MPa·s/m ³) [#] | 1.56 (1.28-1.99) |

| | |
|-------------------------------|------------------|
| TEI индекс[#] | 0.40 (0.30-0.43) |
|-------------------------------|------------------|

Табела 13. ЕКГ и ЕХО параметри учесника у истраживању

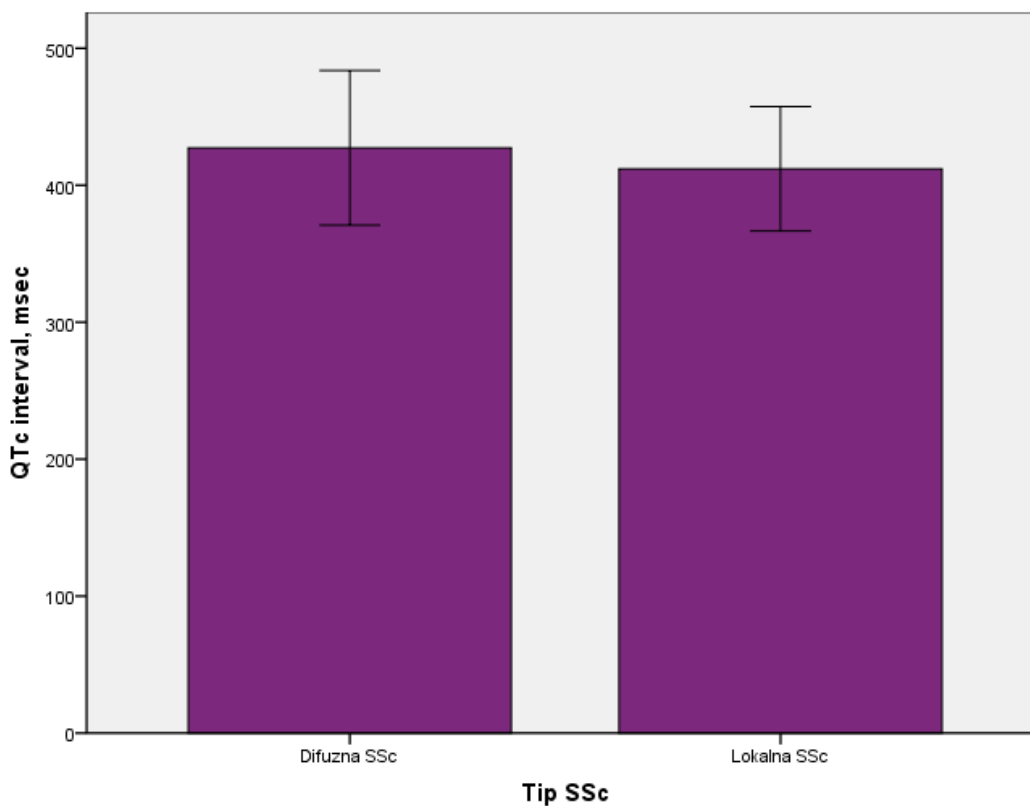
Подаци су представљени као средња вредност \pm Sd за континуиране варијабле, или као апсолутне/релативне фреквенце за категоричке податке [#]Због асиметричне расподеле, вредности су приказане као медијане (интерквартилни распони).

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

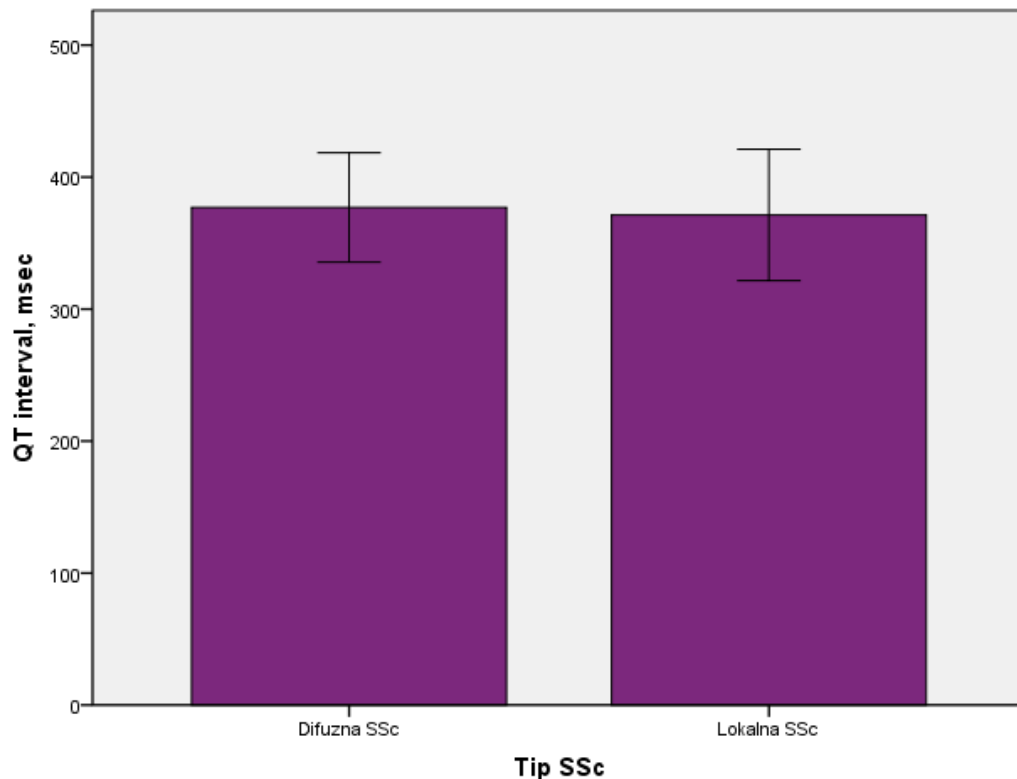
Подаци су представљени као средње вредности \pm стандардне девијације за континуиране, или као релативне фреквенце за категоричке податке.



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 ± стандардне девијације и упоређени ANOVA-ом.

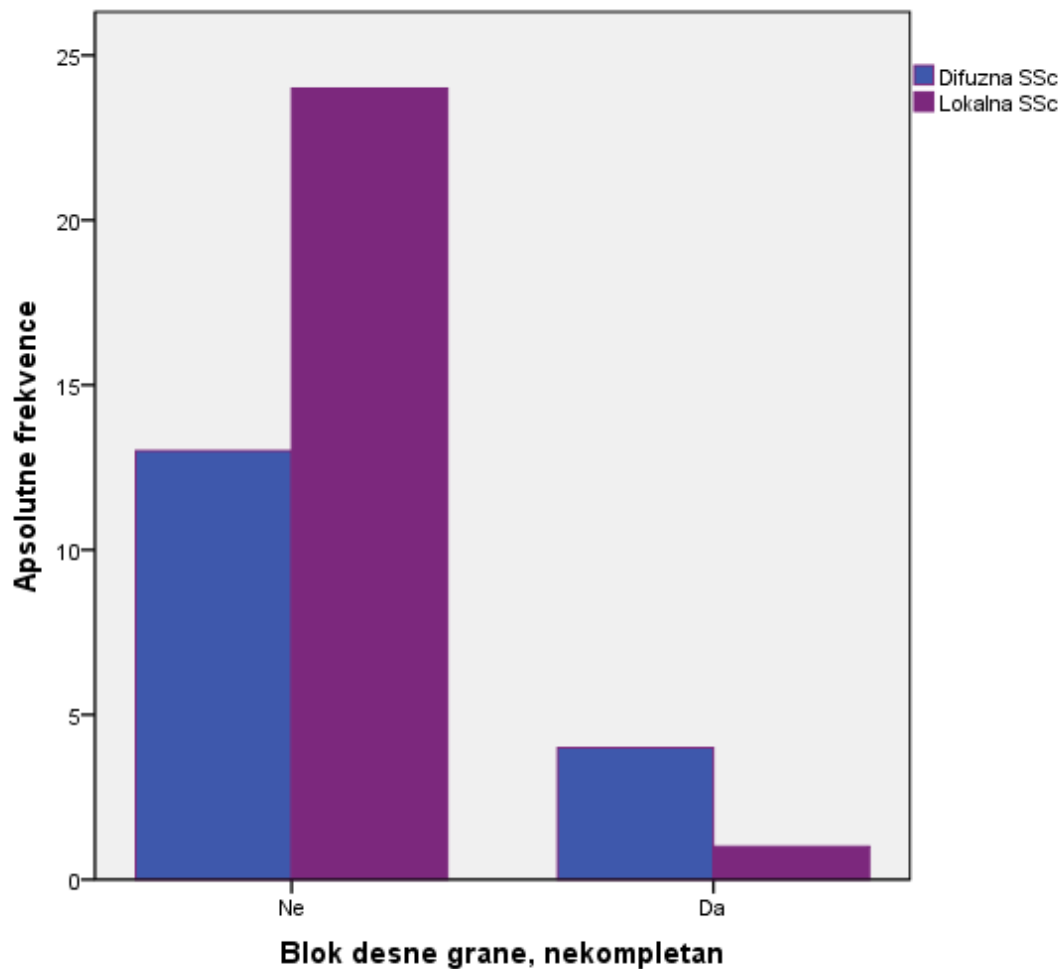
У табели 15 приказани су QT i QTc интервали код пацијената са ССц у различитим фазама ССц класификованим капилароскопијом. Разлике нису значајне, али постоји тренд пораста вредности.

| 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($\mu\text{mol/L}$) [#] | 0,000 | 0,241 |
| Уреа (mmol/L) | 0,138 | 0,499** |
| CRP (mg/L) | 0,053 | 0,078 |
| Леукоцити ($10^9/\text{L}$) | -0,169 | 0,345* |
| Еритроцити ($10^9/\text{L}$) | 0,282 | 0,162 |
| Хемоглобин (g/L) | 0,093 | 0,002 |
| Хематокрит (L/L) | 0,193 | -0,021 |
| Седиментација(mm/h) [#] | 0,137 | 0,121 |
| MCV (fL) | -0,083 | -0,281 |
| MCH (pg) | -0,145 | -0,189 |
| MCHC (g/L) | 0,070 | 0,027 |
| Тромбоцити ($10^9/\text{L}$) | -0,020 | -0,115 |
| AST (IU/L) [#] | 0,133 | -0,072 |
| ALT (IU/L) [#] | 0,034 | -0,129 |
| BNP (pg/mL) | 0,143 | -0,047 |
| Rodnan skor [#] | 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 $P < 0,01$.

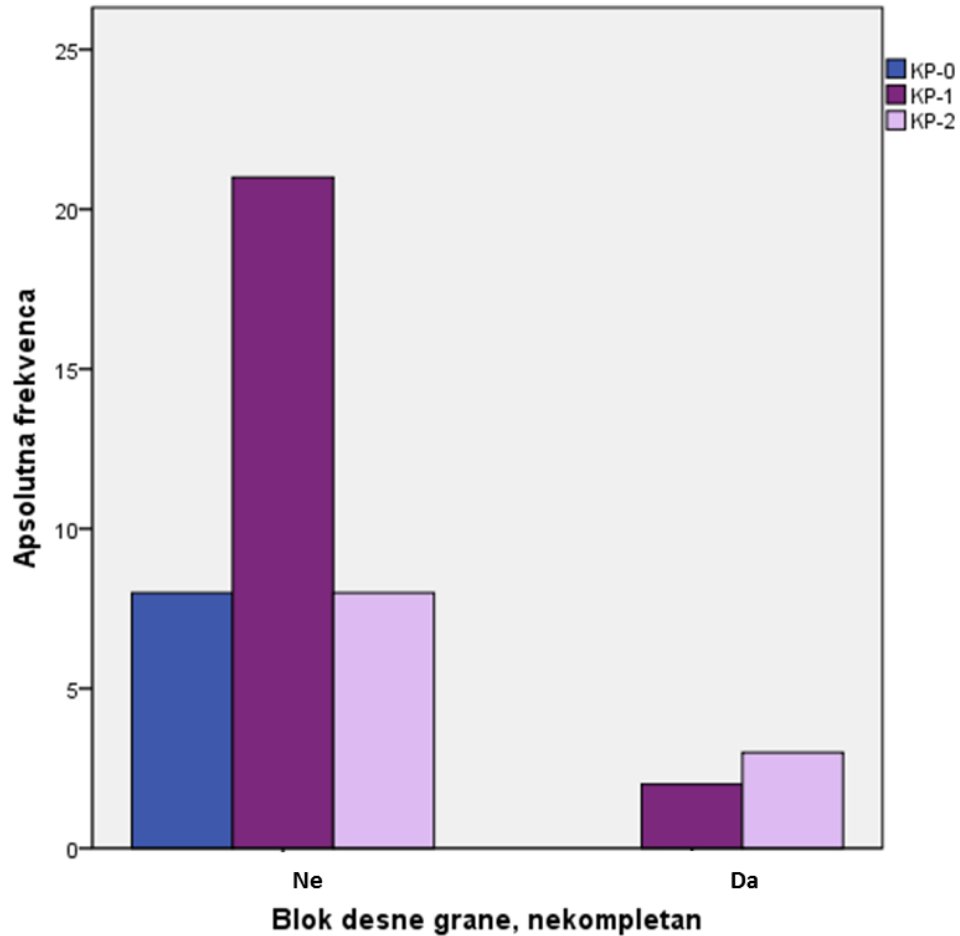
У табели 16 испитивали смо корелације QT i QTc интервала са другим испитиваним параметрима код пацијената са ССц. На основу наших резултата, QT интервал је у значајној корелацији само са годинама старости пацијената, што значи да се QT интервал продужава како су пацијенти старији. Код QTc интервала, 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.

6. 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.³

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.¹ Секундарно захваћање срца може се манифестовати као последица плућне артеријске хипертензије (РАН), интерстицијске болести плућа и болести бубрега.^{3,4} Промене у миокарду код болесника са ССц, према подацима клиничких студија, налазе се код око 20-25% болесника. Примарно захваћање 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 захваћања 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.^{3, 22,24,26, 27,28.}

Недавна истраживања сугеришу да су функције десне коморе (ДК) и леве коморе (ЛК) смањене код пацијената са ССц и повезане са повишеним морбидитетом.^{23,24,25}

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 FAC.

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.²³

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.³⁹

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, FAC и ТЕИ индекс корелирају са смањеним преживљавањем.^{40,41}

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.⁴²

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.^{3,43}

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.^{44,45,46} Величина десне преткоморе је у корелацији са клиничким исходима у плућној артеријској хипертензији (РАН).⁴⁷ У нашој популацији са ССц, E_{tz}/A_{tz} 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 .^{46, 48} Претходно је показано^{49,50,51} 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 сарадници⁵² 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, FAC, плућном васкуларном резистенцијом (PVR) и Rodnan-овим скором, док је у негативној корелацији са односом e'/a' .

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.⁴³ 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.⁵³

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

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.⁵⁴ 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.⁵⁵

Ова група пацијената може имати користи од раног дијагностиковања срчаних и плућних компликација.⁵⁶

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.⁵³

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

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.⁵⁸

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.⁵⁹

Hunter S. 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.⁶⁰

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.⁶¹

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 хватању коже и кардиоваскуларне компликације, те је праћење промена изводљивије у релативно кратким клиничким испитивањима.⁶² Стога је дцССц у фокусу истраживања у многим клиничким испитивањима.³

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.

Draeger HT и сарадници су у свом раду доказали да су ЕКГ абнормалности честе код пацијената са раним обликом ССц и повезане су са озбиљношћу хватања 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.⁶³

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.⁶⁴

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.³

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.⁶⁵

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, регистрованог 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 еспирационом волумену за једну секунду (FEV1) и дифузног капацитету плућа за угљен моноксид (DLCO).⁶⁵ Праћење форсираног виталног капацитета (FVC) код новодијагностиковане системске склерозе је корисно, јер његово смањење указује на појаву плућних лезија и прогресију основне болести.⁶⁶

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.⁶⁷ 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.⁶⁸ 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.⁶⁹ 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.

Коначно, 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 студије⁷⁰ 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 оболевају око три пута чешће од мушкараца^{70,71} 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 Raynaudov-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 ССц⁷². 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.

7. 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.

8. СКРАЋЕНИЦЕ

ССц - Системска склероза

ДССЦ- Дифузна кожна ССц

ЛССЦ- Ограниченом кожна болест

ПАХ- плућна артеријска хипертензија

BNP- мождани натриуретски пептид

ANA- Антинуклеарна антитела

Anti SCI 70 At - антитела на топоизомеразу I

АСА- антицентромерних антитела

ФВЦ- форсирани витални капацитет

ФЕВ1- форсирани експиријумски волумен у првој секунди

ДЛЦО- капацитет дифузије за угљен-моноксид

ТАПСЕ- покретљивост прстена трикуспидалног залиска

ТДИ- проток крви преко трикуспидалног залиска путем Ткивног Доплера

ДТ- време децелерације – над трикуспидалним залиском

ЦРП- Ц-реактивни протеин

RVESA- површине десне коморе у систоли

RVEDA- површине десне коморе у дијастоли

FAC- фракционом скраћењу десне коморе

DT- време децелерације над трикуспидалним залиском

TR Vmax- максимална брзина протока крви преко трикуспидалног залиска у систоли код присуства регургитације на трикуспидалном залиску

VCI - доња шупља вена

RVSP- систолни притисак у десној комори и плућној артерији

PVR- плућна васкуларна резистенција

9. ЛИТЕРАТУРА

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. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
6. Ranque B, Mouthon L. Geoeidemiology 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 at 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 at 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. Haecck 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. Bieleus-Wilk A1, Poreba M, Staniszewska-Marszałek E, Poreba R, Podgórski M, Kałka D, Jagielski D, Rusiecki L, Pilecki W, Baran E, Andrzejak R, Sobieszkańska 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. Vujsinović Stupar, S. Baltić. Prognostički značaj sklerodermnog tipa kapilaroskopskih promena, anticentromernih antitela i antitela na topoizomerazu I za razvoj veoma rane sistemske skleroze.

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК БОЛЕСНИКА

Уводне напомене. Ово је клиничко истраживање, у оквиру докторске тезе “Утицај системске склерозе на функцију десне коморе и десне преткоморе испитивањем ехокардиографских и електрокардиографских параметара ” која се израђује у Клиници за реуматологију и Клиници за ургентну интерну медицину ВМА.

Системска склероза (ССц) је хронична системска болест везивног ткива чије је главно клиничко обележје тврда, задебљала и затегнута кожа. Тежина болести зависи од степена оштећења бубрега, плућа, срца и гастроинтестиналног система. Срчане компликације су најчешће узрок смртног исхода. За откривање оштећења миокарда код болесника са ССц, у свакодневном клиничком раду користи се велики број неинвазивних метода, али су ЕКГ и ултразвук срца најдоступније. Имајући у виду да је ССц доживотна болест, не може се излечити, раним откривањем срчаних компликација и одговарајућом терапијом може се утицати на њен ток и побољшати квалитет живота оболелих.

Позвани сте да учествујете у нашем истраживању чија је сврха испитивање функције миокарда десне коморе и десне преткоморе код болесника који болују од системске склерозе.

Свим испитаницима узимају се анамнестички подаци, прави се клинички преглед, узимају узорци крви за стандардне лаб. анализе и имунологију, прави се преглед срца путем ЕКГ-а и ултразвучне дијагностике, као и процена функције плућа путем спирометрије.

Учешће у овој студији је искључиво на добровољној основи. Ваше лечење и став Вашег лекара према Вама се неће променити уколико одбијете да учествујете у овој студији. Уколико прихватите учешће потребно је да потпишете и сагласност. Сагласност потписује и лекар студије.

Можете да одустанете од учешћа у студији у било које време и то по сопственом нахођењу и након потписивања пристанка за учешће. То такође неће имати никаквог утицаја на Ваше даље лечење и став Вашег лекара према Вама.

Поверљивост података. Све личне информације које о Вама добијемо у току ове студије остаће поверљиве. Приликом бележења резултата у студијским формуларима, бићете спомињани само по свом коду (шифри) и иницијалима, док ће добијени резултати студије бити објављени само групно, без идентификационих ваших личних података.

Добробит. Немате никаквих финансијских обавеза учешћем у овом истраживању. Ваше учешће значајно ће допринети стицању нових сазнања и развоју ране дијагностике.

Ризици. Не постоје додатни ризици.

Изјава о добровољном пристанку

Прочитао/ла сам и разумео/ла документ обавештења за болеснике за ово испитивање. На моја питања сам добио/ла задовољавајуће одговоре. Слажем се да учествујем у овом истраживању. Сагласан/а сам да у потпуности сарађујем са истраживачем. Обавестио/ла сам истраживача о свим претходним и садашњим болестима и лечењу. Свестан/а сам да од учешћа у истраживању нећу имати никакве материјалне ни нематеријалне користи. Разумем да је моје учешће у овом истраживању добровољно и да могу да одбијем да учествујем или да се повучем из испитивања у

било које време, некажњено и не губећи бенефиције на које имам иначе право. Слажем се да се резултати истраживања могу ставити на располагање одговарајућим здравственим властима и надлежном Етичком одбору, бити публиковани или презентовани у научним медицинским часописима или скуповима.

Испитаник
Презиме: _____ Име: _____
(штампаним словима) (штампаним словима)

Потпис: _____ Датум: _____

Испитивач
Презиме: _____ Име: _____
(штампаним словима) (штампаним словима)

Потпис: _____ Датум: _____

10. БИОГРАФИЈА

Основни биографски подаци

Др Јелена (Радојко) Стефановић Нешковић рођена је 24.11.1979. године у Нишу.

Образовање

Основну школу и гимназију завршила је у Нишу са одличним успехом. Дипломирала је на Медицинском факултету у Београду 2007. године.

Кретање у служби

Након завршеног стажа који је обавила у Војномедицинској академији, волонтирала је у Војномедицинском центру Славија од јула 2007. године до пријема у службу маја 2008. године на одређено време у ЦВМУ. По конкурсу МО Р. Србије, примљена је у службу у Војномедицински центар Славија на неодређено време марта 2009. године. Од октобра 2009. године распоређена је у Одељење за хитну медицинску помоћ, где је радила до упућивања на специјализацију из интерне медицине почетком 2012. године.

Одлуком МО Р. Србије бр. 3882-29 од 16.11.2011. године, одобрена јој је специјализација из интерне медицине у Војномедицинској академији Управе за војно здравство МО, за потребе Војске Србије. Упућена је на последипломске студије облика специјализације из интерне медицине на Војномедицинску академију дана 09.04.2012. године, које завршава 29.06.2017. године.

Стручна усавршавања

Завршила је 2010. године академску специјализацију из кардиологије на Медицинском факултету у Београду са темом „Улога прехоспиталног давања клопидогрела код болесника са акутним инфарктом миокарда лечених примарном ангиопластиком,„. Председник Комисије био јој је проф. др Миодраг Остојић, чланови Комисије доц. др Драган Сагић и проф. др Горан Станковић, ментор.

Стипендије и награде

Током службовања оцењивана је највишим оценама.

Више награда и похвала начелника ЦВМУ.

На оглас МО Р. Србије за упућивање на ванредно школовање, на докторске студије, пријавила се имајући у виду да је испуњавала тражене услове конкурса.

Одлуком МО Р. Србије бр. 5461-1 од 28.10.2010. године и изменом одлуке МО Р. Србије бр. 5461-6/10 од 18.01.2011. године, упућена је на ванредно школовање на академске докторске студије, **смер кардиологија**, на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

До сада је све обавезе успешно реализовала по уговору о ванредном школовању бр. 5461-2 од 17.11.2010. године и анексу бр. 1 уговора о ванредном школовању бр. 5461-10/10 од 04.02.2011. године, што је и у писменој форми обавестила Управу за кадрове по члану 3 став 4 наведеног уговора.

Преостало јој је да у наредном периоду, до 30.11.2017. године, приступи изради и одбрани докторског рада.

Чланства

Српско лекарско друштво (СЛД)

Лекарска Комора Београд

11. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Jelena Stefanović Nešković, Aleksandra Grdinić, Branimir Nesković. Role of prehospital administration of clopidorel treatment in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation with primary coronary angioplasty. MD- Medical Data 2015;7(3): 211-218
2. Stefanović Nešković J, Ristić A, Petronijević M, Zeljković A, Grdinić A, Gudelj O, Đurović B, Nešković B. B-type natriuretic peptide as a marker of different forms of systemic sclerosis. J Med Biochem.2018;37(4)-14. M23
3. Stefanović Nešković J, Ristić A, Petronijević M, Gudelj O, Nešković B. Electrocardiographic findings in systemic sclerosis. Serb J Exp Clin Res.2018;doi:10.2478/sjecr-2018-0052. M51.
4. Jelena Stefanović Nesković at al. The significance of smoking as a risk factor for the disorder of the obstructive pulmonary pattern in the patients with systemic sclerosis. Vojnosanit Pregl 2017;doi:10.2298/VSP170205111S. M23

ПРИЛОГ 1

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број-РБ:

Идентификациони број-ИБР:

Тип документације-ТД: Монографска публикација

Тип записа-ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада-ВР: Докторска дисертација

Аутор-АУ: Јелена Стефановић Нешковић

Ментор/коментор-МН: проф. др Анђелка Ристић, проф. др Милан Петронијевић

Наслов рада:-НР:

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

Језик публикације-ЈП: српски /ћирилица

Језик извода-ЈИ: српски/енглески

Земља публикавања-ЗП: Република Србија

Уже географско подручје-УГП: Централна Србија

Година-ГО: 2019.године

Издавач- ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса- МС : 34000 Крагујевац, Сцетозара Марковића 69, Република Србија

Физичи опис рада-ФО:

90 страна, 18 табела и 15 слика

Научна област- УДК: Медицина

Научна дисциплина-ДИ: Интерна медицина

Предметна одредница/ кључне речи- ПО: Системска склероза, десна комора, десна преткомора, ехокардиографија , електрокардиографија

Чува се-ЧУ: У библиотеци факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена:

МН

Извод:

ИД

Увод. Системска склероза(СЦ) је аутоимуна болест везивног ткива која утиче на различита ткива и органе, укључујући кожу, плућа, бубреге, гастроинтестинални тракт и кардиоваскуларни систем. Компликације на срцу су најчешће препознат проблем и значајан узрок морбидитета.

Пацијенти и методе истраживања: Студијску популацију чини 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).

Резултати: Наши резултати нису показали корелацију тежине болести са већином ехокардиографских параметара функције десне коморе и десне преткоморе. 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. 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. 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 нашој студији концентрације CRP-а биле су значајан предиктор захваћености плућа код пацијената ССц.

Закључак: 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 дуговечност код пацијената са кардиолошким манифестацијама у ССц.

Кључне речи: Системска склероза, десна комора, десна преткомора, ехокардиографија, електрокардиографија.

Датум прихватања теме од стране ННВ- ДП: 28.02.2018.године

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије-КО:

1. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number-ANO:

Identification number-INO:

Documentation type-DT: Monographic publication

Type of record-TR: Textual printed material

Contents code-CC: Ph.D. Thesis

Author-AU: Jelena Stefanović Nešković

Menthor/co-mentor-MN:

Professor Anđelka Ristić, M.D.Ph.D. Professor Milan Petronijević, M.D.Ph.D.

Title-TI:

The influence of systemic sclerosis on the function of the right ventricle and the right atrium by examining echocardiographic and electrocardiographic parameters

Language of text-LT: Serbian/Cyrillic

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication-CP: Republic of Serbia

Locality of publication-LP: Central Serbia

Publication year-PY: 2019.

Publisher-PU: Author reprint

Publication place-PP: Kragujevac, Svetozara Markovića 69, Republic of Serbia

Physical description-PD:

90 pages, 18 tables.15 images

Scientific field-SF: Medicine

Scientific discipline-SD: Internal Medicine

Subject/key words-SKW:

systemic sclerosis, right ventricle, right atrium, echocardiography, electrocardiography.

UDC

Holding data: Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, republic of Serbia

Note-N:

Abstract-AB:

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease which affects various tissues and organs, including skin, lungs, kidneys, gastrointestinal tract and cardiovascular system. Cardiac involvement is the most commonly recognized problem and a significant cause of morbidity.

Patients and methods:

The study population included 42 patients with both sexes, with newly diagnosed systemic sclerosis, as well as patients in whom the disease was diagnosed earlier, and came in 2016 for screening. In addition, echocardiographic examination was performed with an equal number of subjects of the appropriate sex and age, who were completely healthy (control group) until the time of the examination.

Results: Our results did not show a correlation of the severity of the disease with most echocardiographic parameters of the right ventricular function and right atrium. The obtained results suggest that BNP could be even more sensitive to the assessment of possible cardiovascular complications in different forms of SSc. Laboratory determination of BNP can be useful for differentiating different forms of systemic sclerosis, as well as for predicting the severity of the disease and future cardiovascular complications. Electrocardiographic changes in our study did not show significance in terms of the severity of the disease and the disorder of the right ventricle and right atrial, although there was a trend of QTc interval growth and the incidence of an incomplete right bundle branch block in patients with diffuse SSc.

In our study, we concluded that there was no significant difference in in the SSc patients with the obstructive pulmonary pattern revealed by spirometry and without obstructive pulmonary pattern. CRP concentrations were a significant predictor of lung involvement in SSc patients.

Conclusion: Regardless of the great progress in the treatment of patients with systemic sclerosis, the percentage of cardiovascular complications in these patients is still relatively high. Early detection of SSc in the period prior to significant involvement on certain organs or systems is in the focus of many researchers. SSc is a lifelong illness and can not be cured, but knowing that heart dysfunction significantly worsens prognosis, early detection of cardiac complications and appropriate therapy can improve the quality of life of patients. Our preliminary data may be the starting point for larger studies with longer follow-up, in order to better define the prognosis of cardiac complications in SSc patients. Early detection of complications will allow us to improve quality of life and longevity in patients with cardiac manifestations in SSc.

Key words: systemic sclerosis, right ventricle, right atrium, echocardiography, electrocardiography.

Accepted by the Scientific Board on-ASB: February 28, 2018.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty)-DB:

- 1. Full Professor, Goran Davidović, M.D.Ph.D.** Faculty of Medical Sciences, Univerity of Kragujevac, Chairman;
- 2. Full Professor, Branko Beleslin, M.D.Ph.D.** Faculty of Medical Sciences, Univerity of Belgrade, member;
- 3. Ass. Professor, Mirjana Veselinović, M.D.Ph.D.** Faculty of Medical Sciences, Univerity of Kragujevac, member.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена Стефановић Нешковић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

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

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Београду, 17.1.2019. године,




потпис аутора

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена Стефановић Нешковић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

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

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

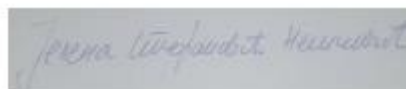
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Београду _____, 17.1.2019. године,



_____ потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>

B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AS A MARKER OF DIFFERENT FORMS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Jelena Stefanović Nešković¹, Anđelka Ristić², Milan Petronijević³, Aleksandra Zeljković⁴, Aleksandra Grdinić⁵, Ognjen Gudelj¹, Branka Đurović⁶, Branimir Nešković⁷

¹Clinic for Cardiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

²Clinic for Emergency and Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

³Clinic for Rheumatology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

⁴Department of Medical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

⁵University Hospital Northern Norway, Medical Department, Norway

⁶Institute of Occupational Medicine, Medical Academy, Belgrade, Serbia

⁷Clinic for General Surgery, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Summary

Background: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease which affects various tissues and organs, including skin, lungs, kidneys, gastrointestinal tract and cardiovascular system. Cardiac involvement is the most commonly recognized problem and a significant cause of morbidity. The brain natriuretic peptide (BNP) is a previously known marker of elevated cardiovascular risk in SSc, but the levels of BNP in various forms of SSc have not been investigated so far.

The aim: Of our study was to evaluate the influence of SSc on the function of the right ventricle and the right atrium using the echocardiographic parameters. Moreover, we examined the levels of BNP in different forms of SSc as well as the association of the disease severity with plasma concentration of BNP.

Methods: We included 42 patients with the newly diagnosed SSc and patients whose disease had been diagnosed earlier. SSc patients and non-SSc control patients were examined by using echocardiography and determined concentration of BNP.

Results: We analyzed differences in parameters of right ventricle (RV) function and right atrium (RA) function between SSc patients and healthy controls. The two groups had sim-

Kratak sadržaj

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je autoimuna bolest vezivnog tkiva koja utiče na različita tkiva i organe, uključujući kožu, pluća, bubrege, gastrointestinalni trakt i kardiovaskularni sistem. Komplikacije na srcu su najčešće prepoznat problem i značajan uzrok morbiditeta. Moždani natriuretski peptid (BNP) je od ranije poznat marker povišenog kardiovaskularnog rizika u SSc, ali nivoi BNP u različitim formama SSc do sada nisu ispitivani.

Cilj: Cilj naše studije bio je proveriti uticaj SSc na funkciju desne komore i desne pretkomore praćenjem ehokardiografskih parametara. Takođe, ispitivali smo koncentracije BNP u različitim formama SSc.

Metode: U studiju je uključeno 42 bolesnika sa novootkrivenom SSc, kao i bolesnici kod kojih je bolest ranije dijagnostikovana. Bolesnicima sa SSc i kontrolnoj grupi obavljen je ultrazvučni pregled srca i određena koncentracija BNP.

Rezultati: Analizirali smo razlike u parametrima funkcija desne komore i desne pretkomore između bolesnika sa SSc i zdravih osoba. Zadebljanje zida desne komore je veće kod bolesnika sa SSc ($p < 0,001$), dok površine desne komore u sistoli (RV_{ESA}) $p = 0,408$ i dijastoli (RV_{EDA}) $p = 0,368$ se ne razlikuju među ispitanicima. Nasuprot tome, veličina desne pretkomore – kratke ose na kraju dijastole ($p = 0,001$)

Address for correspondence:

Jelena Stefanović Nešković
Ul. Vojvode Vlahovića 41B, Zvezdara, Beograd
Mob: 063 1899499
e-mail: stefanovic.jelena1@gmail.com

ilar distribution of gender, but SSc patients were significantly older than controls. RV wall thickness was increased in SSc patients ($p < 0.001$), while right ventricular end-systolic area (RV_{ESA}) $p = 0.408$ and right ventricular end-diastolic area (RV_{EDA}) $p = 0.368$ did not differ among the examinees. In contrast, RA minor-axis dimension ($p = 0.001$) and the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) $p = 0.001$ were significantly higher in SSc patients. Also, we analyzed differences in brain natriuretic peptide (BNP) concentrations between diffuse cutaneous systemic sclerosis (DSSc) and limited cutaneous systemic sclerosis (LSSc) patients. DSSc patients had significantly higher concentrations of BNP. We found that levels of BNP were in significant positive correlations with age ($p = 0.007$), disease durations ($p = 0.023$), C reactive protein (CRP) $p = 0.032$, right ventricle fractional area change (FAC) $p = 0.022$, pulmonary vascular resistance (PVR) and Rodnan score ($p = 0.019$).

Conclusions: Given the obtained results, the laboratory determination of BNP could be useful in differentiating different forms of systemic sclerosis as well as in predicting the severity of the disease and future cardiovascular complications.

Keywords: systemic sclerosis, right ventricle, right atrium, the brain natriuretic peptide (BNP), capillaroscopy, Rodnan score

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease which affects various tissues and organs, including skin, lungs, kidneys, gastrointestinal tract and cardiovascular system (1). There are 2 subtypes of SSc, i.e., diffuse cutaneous SSc (skin thickening also involves the extremities proximal to elbows and knees, chest, abdomen and back) and limited cutaneous SSc (skin thickening is localized to the face, neck and extremities distal to elbows and knees) (2). Cardiac involvement is the most commonly recognized problem and a significant cause of morbidity (3). The presence of cardiac events is a bad prognostic sign and is one of the leading causes of mortality in patients with SSc (4–6).

The brain natriuretic peptide (BNP) is a previously known marker of elevated cardiovascular risk in SSc, but the levels of BNP in various forms of SSc have not been investigated so far.

Cardiac involvement can be primary and secondary. Primary cardiac involvement, which develops as a direct consequence of SSc, may manifest as myocardial involvement, fibrosis of the conduction system, pericardial and less frequently, as valvular disease (2). Secondary cardiac involvement may manifest as a consequence of pulmonary arterial hypertension (PAH), interstitial lung disease and kidney disease (7, 8).

For the detection of myocardial damage in patients with SSc, in everyday clinical work is used a large number of non-invasive methods, but the most accessible are electrocardiography and echocardiog-

raphy (9, 10). For many years, the right ventricle (RV) has been considered less relevant in cardiac diseases than its left ventricle (11). Nowadays, it is considered that the RV function markers can be used for management and prognosis of many cardiac diseases, such as congestive heart failure, arrhythmia and sudden cardiac death (12, 13). Echocardiography is available, non-invasive technique, less expensive than other techniques and is used for evaluation of RV function. Upon the recommendation of The European Heart Association echocardiography should be done for asymptomatic SSc patients and patients with symptomatic connective tissue disease annually (14).

The role of clinical chemistry laboratory in diagnosis and monitoring of SSc is largely underestimated. However, recently brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) were proposed as latest useful markers in prediction of cardiovascular outcome in SSc (15–17).

Brain natriuretic peptide (BNP) is a natriuretic hormone that is initially identified in the brain but released primarily from the heart, in particular the ventricles.

Recent studies suggest that the functions of the right and left ventricle have been reduced in the SSc patients and they are associated with morbidity. It has been proven that measurements of the systolic function of the right ventricular, such as the mobility of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), the right ventricle fractional area change (FAC), an indicator of RV myocardial contractility via the TEI index, S wave, correlate with the reduced survival. It is known that an enlarged right atrium and right ven-

Zaključak: S obzirom na dobijene rezultate, laboratorijsko određivanje BNP-a moglo bi biti korisno u diferencijaciji različitih oblika sistemske skleroze, kao i u predviđanju težine bolesti i budućih kardiovaskularnih komplikacija.

Glavne riječi: sistemska skleroza, desna komora, desna pretkomora, BNP, kapilaroskopija, Rodnan skor

tricle in SSc patients are directly related to the symptoms and the signs of the heart failure and mortality. The right atrium size is correlated with the cardiac involvement in pulmonary arterial hypertension (PAH) (4–6, 9).

Yet, it is still unclear whether BNP has any potential in clustering patients according to the form and severity of SSc.

The aim of our study was to evaluate the influence of SSc on the function of the right ventricle and right atrium using the echocardiographic parameters. Moreover, we examined the levels of BNP in different forms of SSc as well as the association of the disease severity with plasma concentration of BNP.

Materials and Methods

We included 42 patients with the newly diagnosed SSc and patients whose disease had been diagnosed earlier. The testing was conducted in the Clinic for Emergency Internal Medicine and Clinic for Rheumatology of the Military Medical Academy in 2016. A total of 42 patients with SSc were diagnosed as SSc according to the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for SSc (18). The exclusion criteria were asthma, chronic obstructive bronchitis, patients without known cardiovascular and pulmonary disease.

SSc patients and non-SSc control patients were examined by using echocardiography performed by a single cardiologist. Conventional echocardiographic examinations were performed using a Phillips iE-33 system. All parameters were measured according to the published recommendations.

The following parameters were investigated:

- Measurement of the RV dimensions: RV wall thickness, right ventricular end-systolic area (RV_{ESA}) and right ventricular end-diastolic area (RV_{EDA}) and 2D fractional area change (FAC),
- Analysis of blood flow through the tricuspid valve during diastole: early diastolic filling velocity (E_{tz}), late diastolic filling velocity (A_{tz}), E_{tz} to A_{tz} ratio, deceleration time (DT),
- TAPSE (the tricuspid annular plane systolic excursion), Right ventricular systolic pressure (RVSP) based on peak tricuspid regurgitant velocity (TRVmax),
- Inferior vena cava diameter (VCI).
- Pulmonary vascular resistance (PVR) was noninvasively estimated utilizing the Abbas equation: (tricuspid regurgitant velocity/ time velocity integral of the RV outflow tract $\times 10 + 0.16$) with an abnormal value defined as >2.0 Wood Units (WU) (19).

- The tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue: peak early velocity (e'), peak late diastolic velocity (a'), e'/a' ratio, the ratio of early diastolic tricuspid inflow to tricuspid lateral annular velocity (tricuspid E_{tz}/e'), velocity of the tricuspid annular systolic motion (s').

- The TEI index or myocardial performance index (MPI) as an indicator of RV myocardial contractility and it is defined as the ratio of total isovolumic time divided by ejection time (ET) (19). It is calculated using the following formula: $MPI = (IVRT + IVCT) / ET$.

Capillaroscopy is a simple, safe and painless method for evaluating small vessels of the microcirculation (20). The importance of capillaroscopy as a noninvasive diagnostic method is in early detection of abnormalities in capillary morphology, monitoring the progression of systemic disease and involvement of internal organs. The abnormalities can be observed long before the onset of clinical symptoms (21). In most SSc patients peripheral microangiopathy follows a typical scleroderma pattern, consisting of 'early', 'active' and 'late' phases (22). The »early« pattern can be detected many years before the complete clinical manifestation of SSc, and the progression to »active« and »late« patterns corresponds to internal organ involvement (23). Capillaroscopy as a diagnostic method is significant because it is included in the EULAR classification criteria of SSc (24).

Plasma levels of BNP were determined by commercially available immunoassay on an automated platform (ADVIA Centaur BNP assay; Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, NY, USA). »Plasma levels of BNP were determined by commercially available immunoassay on an automated platform (ADVIA Centaur BNP assay; Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, NY, USA). The Advia Centaur BNP assay measures BNP concentrations up to 5000 pg/ml (1445 pmol/L) with a minimum detectable concentration (analytical sensitivity) of < 2.0 pg/mL (0.58 pmol). The functional sensitivity is defined as the lowest BNP concentration determined at a coefficient of variation of 20%. The ADVIA Centaur BNP assay functional sensitivity was determined to be 2.5 pg/mL (0.72 pmol/L). The intra-assay coefficient of variation is 4.3% »within-run« and 1.9% »run-to-run« at 29.4 pg/mL, 2.5% »within-run« and 2.1% »run-to-run« at 48,5 pg/mL, 1.8% »within-run« and 1.9% »run-to-run« at 410 pg/mL, 2.0% »within-run« and 1.5% »run-to-run« at 458 pg/mL, 2.0% »within-run« and 0.5% »run-to-run« at 1452 pg/mL and 2.1% »within-run« and 1.7% »run-to-run« at 1736 pg/mL. A reference range for BNP is defined as the interval between 2.00 and 32.80 pg/mL.

The modified Rodnan skin score (MRSS) is a measure of skin thickness and measure of disease severity and mortality in patients with dcSSc (25). An

increase in skin thickening is associated the increased risk of the internal organs' involvement and increased mortality (26).

This observational cross-sectional study was approved by the Ethics Committee of the Institutional Review Board (IRB) of the Military Medical Academy and written informed consent was given by the patients. This study complies with the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Variables that followed normal distribution were presented as mean \pm standard deviation (Sd) and compared by the Student-t test or ANOVA. Asymmetrically distributed variables were presented as median (interquartile range) and analyzed by Mann-Whitney U-test. Chi-square test - contingency tables were employed for analysis of categorical variables,

presented as absolute frequencies. Correlation analysis was performed by using Spearman's test. Differences with $P < 0.05$ were considered to be statistically significant. Exploration of differences in BNP levels among patients divided according to the results of capillaroscopy was done by the Kruskal-Wallis test following post hoc Mann-Whitney U-test. The Bonferroni correction was used in order to reduce a likelihood of type I error. According to the Bonferroni adjustment, statistical significance for multiple comparison testing was set at $P < 0.017$. All statistical analyses were done by employing PASW Statistics version 18.0 and MedCalc Software version 11.4.

Results

In this study we included 42 patients with SSc aged 34–71 years (mean: 51.52; Sd: 10.63) and 40 non-SSc control patients aged 21–62 years (mean:

Table I Parameters of right ventricular function in SSc patients and healthy controls.

| | SSc (n=42) | Controls (n=40) | P |
|---|------------------------|------------------------|--------|
| Age (years) | 51.52 \pm 10.63 | 39.40 \pm 9.95 | <0.001 |
| Gender, male (n) | 6 | 11 | 0.177 |
| RV wall thickness (cm) [#] | 0.40 (0.40–0.51) | 0.35 (0.30–0.98) | <0.001 |
| RV _{ESA} (mm) | 5.55 (4.50–8.25) | 5.90 (4.38–6.90) | 0.408 |
| RV _{EDA} (mm) | 10.50 (9.23–13.53) | 12.20 (9.40–13.08) | 0.368 |
| FAC (%) | 49.15 \pm 12.87 | 48.80 \pm 8.82 | 0.888 |
| RA major-axis dimension (cm) | 4.45 \pm 0.56 | 4.33 \pm 0.49 | 0.295 |
| RA minor-axis dimension (cm) | 3.48 \pm 0.42 | 3.19 \pm 0.36 | 0.001 |
| TAPSE (cm) | 2.47 \pm 0.39 | 2.21 \pm 0.33 | 0.001 |
| E _{tz} (cm/s) [#] | 55.90 (46.90–59.55) | 56.80 (53.88–62.40) | 0.021 |
| A _{tz} (cm/s) [#] | 38.00 (35.08–39.83) | 44.25 (41.53–49.53) | <0.001 |
| E _{tz} /A _{tz} [#] | 1.40 (1.30–1.70) | 1.30 (1.14–1.38) | 0.001 |
| E _{tz} /e' [#] | 5.20 (4.19–6.35) | 4.60 (4.10–4.90) | 0.017 |
| s' (cm/s) [#] | 12.90 (11.48–15.70) | 12.00 (11.33–12.68) | 0.007 |
| e' (cm/s) [#] | 10.80 (8.19–14.18) | 12.10 (10.53–12.70) | 0.148 |
| a' (cm/s) [#] | 13.20 (11.85–15.80) | 9.35 (8.70–10.10) | <0.001 |
| e'/a' [#] | 0.70 (0.50–0.95) | 1.10 (0.90–1.30) | <0.001 |
| DT (ms) [#] | 193.00 (159.50–232.00) | 204.50 (160.00–216.75) | 0.981 |
| TR Vmax (cm/s) [#] | 2.51 (2.13–2.78) | 2.02 (1.76–2.32) | 0.001 |
| RVSP (mm Hg) | 33.51 \pm 8.71 | 28.80 \pm 4.42 | 0.003 |
| VCI (cm) [#] | 1.50 (1.13–1.70) | 1.19 (1.02–1.56) | 0.005 |
| PVR (MPa \times s/m ³) [#] | 1.56 (1.28–1.99) | 1.22 (1.14–1.30) | <0.001 |
| TEI index [#] | 0.40 (0.30–0.43) | 0.30 (0.30–0.40) | 0.090 |

Data are presented as mean \pm Sd for continuous variables, or as absolute frequencies for categorical variables and compared by the Student's t-test or by the Chi-square test, respectively. [#]Due to asymmetrical distribution, values are presented as median (interquartile range) and analyzed by the Mann-Whitney U-test.

Table II Parameters of right ventricular function in DSSc and LSSc patients.

| | DSSc (n=17) | LSSc (n=25) | P |
|---|------------------------|------------------------|-------|
| Age (years) | 52.06 ± 9.52 | 51.16 ± 11.51 | 0.792 |
| Gender, male (n) | 6 | 0 | 0.002 |
| RV wall thickness (cm) [#] | 0.40 (0.38–0.53) | 0.40 (0.40–0.55) | 0.252 |
| RV _{ESA} (mm) | 5.60 (4.55–8.15) | 5.50 (4.46–8.30) | 0.635 |
| RV _{EDA} (mm) | 10.10 (9.01–15.00) | 10.70 (9.50–13.30) | 0.808 |
| FAC (%) | 49.82 ± 11.61 | 48.67 ± 13.92 | 0.781 |
| RA major-axis dimension | 4.45 ± 0.62 | 4.45 ± 0.54 | 0.978 |
| RA minor-axis dimension | 3.52 ± 0.34 | 3.45 ± 0.47 | 0.606 |
| TAPSE (cm) | 2.44 ± 0.47 | 2.49 ± 0.33 | 0.670 |
| E _{tz} (cm/s) [#] | 51.40 (46.40–58.65) | 56.80 (47.70–62.70) | 0.159 |
| A _{tz} (cm/s) [#] | 38.20 (35.10–45.05) | 38.00 (35.00–39.00) | 0.450 |
| E _{tz} /A _{tz} [#] | 1.40 (1.30–1.57) | 1.50 (1.25–1.70) | 0.660 |
| E _{tz} /e' [#] | 5.77 (4.45–6.70) | 5.20 (3.53–5.85) | 0.299 |
| s' (cm/s) [#] | 12.80 (10.99–16.25) | 13.20 (11.85–15.40) | 0.710 |
| e' (cm/s) [#] | 9.80 (8.05–11.95) | 11.60 (8.44–16.15) | 0.187 |
| a' (cm/s) [#] | 13.90 (12.25–16.55) | 12.80 (11.50–15.10) | 0.270 |
| e'/a' [#] | 0.60 (0.49–0.70) | 0.88 (0.55–1.23) | 0.008 |
| DT (ms) [#] | 201.00 (155.50–245.00) | 187.00 (159.00–232.00) | 0.682 |
| TR Vmax (cm/s) [#] | 2.57 (2.10–3.27) | 2.50 (1.16–1.75) | 0.346 |
| RVSP (mm Hg) | 33.06 ± 10.08 | 33.82 ± 7.85 | 0.786 |
| VCI (cm) [#] | 1.60 (1.40–1.70) | 1.50 (1.15–1.75) | 0.554 |
| PVR (MPa·s/m ³) [#] | 1.56 (1.32–17.16) | 1.46 (1.26–1.76) | 0.150 |
| TEI index [#] | 0.30 (0.30–0.45) | 0.40 (0.30–0.45) | 0.559 |

Data are presented as mean ± Sd for continuous variables, or as absolute frequencies for categorical variables and compared by the Student's t-test or by the Chi-square test, respectively. [#]Due to asymmetrical distribution, values are presented as median (interquartile range) and analyzed by the Mann-Whitney U-test.

39.40; Sd: 9.95) without known cardiovascular and pulmonary disease. SSc patients were predominantly women. Six patients were men and 36 were women.

In *Table I* we presented results of analysis of differences in parameters of RV function between SSc patients and healthy controls. The two groups had similar distribution of gender, but patients were significantly older than controls. RV wall thickness was increased in patients, while RV_{ESA} and RV_{EDA} did not differ among the examinees. Similarly, we found no differences in the FAC, RA major-axis dimension and E_{tz}. In contrast, RA minor-axis dimension and TAPSE were significantly higher in SSc patients. E_{tz}/A_{tz} ratio, E_{tz}/e' ratio, s' velocity and a' velocity were significantly higher, while E_{tz}, A_{tz} and e'/a' ratio were lower in SSc patients than in controls. We found no differences in DT and TEI index, but TR Vmax, VCI, RVSP and PVR were significantly higher in SSc patients.

In addition, we compared the same parameters as in the previous analysis among limited cutaneous systemic sclerosis (LSSc) and diffuse cutaneous systemic sclerosis (DSSc) patients (*Table II*). Apart from the expected gender differences, all other examined parameters were uniform between the two groups of SSc patients, with the exception of the e'/a' ratio which was significantly higher in LSSc patients.

Next, we analyzed differences in the concentrations of the brain natriuretic peptide (BNP) between DSSc and LSSc patients. As it can be seen in the *Figure 1*, DSSc patients had significantly higher concentrations of the BNP.

Based on the previous findings, we further explored the levels of BNP in SSc patients clustered by the results of capillaroscopy (*Figure 2*). The obtained results revealed that SSc patients with an

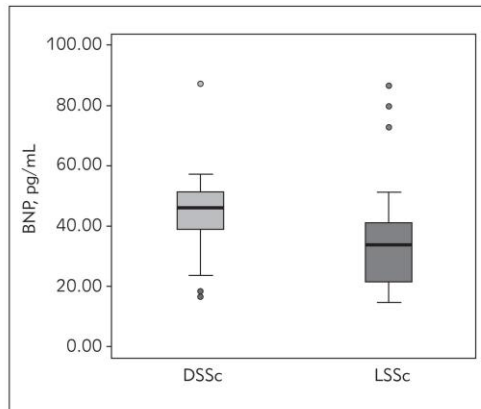


Figure 1 Concentrations of the brain natriuretic peptide (BNP) in DSSc and LSSc patients.

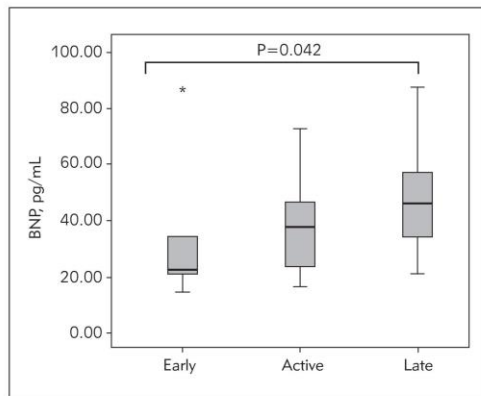


Figure 2 Concentrations of the brain natriuretic peptide (BNP) in SSc patients clustered by the results of capillaroscopy.

Data are compared by Kruskal-Wallis test, followed by post hoc Mann-Whitney U-test. Statistically significant differences were considered if $P < 0.017$, according to Bonferroni correction.

* $P=0.020$ for differences between early and late form of SSc.

early form of the disease had the lowest concentrations of BNP, whereas the levels of this marker increased in parallel with the disease progression. The patients with an early form of SSc had markedly lower concentrations of BNP than subjects with a late form, although with the borderline significance (reached $P=0.020$ vs $P<0.017$ according to Bonferroni adjustment). In order to explore whether the increase in BNP levels arise as a consequence of older age, we analysed the age differences between patients with the various forms of SSc. Our results

Table III Correlations of BNP with other examined parameters in patients with SSc.

| | Spearman's correlation coefficient | P |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------|
| Age (years) | 0.417 | 0.007 |
| Disease duration | 0.358 | 0.023 |
| CRP (mg/L) | 0.348 | 0.032 |
| FAC (%) | 0.366 | 0.022 |
| e'/a' | -0.389 | 0.013 |
| PVR (MPa \times s/m ³) | 0.323 | 0.042 |
| Rodnan score | 0.368 | 0.019 |

have shown that there are no statistically significant differences among the observed groups of the patients with an early, active and late form of SSc (52.00 ± 12.49 vs 50.04 ± 10.72 vs 54.27 ± 9.38 respectively, $P=0.561$).

We found that levels of BNP were in significant positive correlations with age, disease durations, C reactive protein (CRP), fractional area change (FAC), pulmonary vascular resistance (PVR) and Rodnan score, while in negative correlation with e'/a' ratio.

Discussion

Cardiac involvement in SSc may be presented with various manifestations and is an indicator of a poor prognosis (2). Recent studies have suggested that the RV and left ventricle (LV) functions are reduced in patients with SSc and are associated with elevated morbidity (27–29). In our study we compared the examined parameters of RV systolic function in SSc patients and healthy controls. Our results confirmed the previous findings, when it came to the RV wall thickness. Although in both groups the RV had an average wall thickness, the RV wall thickness was significantly higher in SSc patients. Right ventricular end-systolic area ($RV_{ES\Delta}$) and right ventricular end-diastolic area ($RV_{ED\Delta}$) did not differ among the examinees. We found no differences in the FAC. TAPSE were significantly higher in SSc patients. There were no differences in TEI index among the examinees. s' velocity was significantly higher in SSc patients than in healthy controls (Table I).

It has been proved that measures of RV systolic function such as TAPSE, S velocity, FAC, and TEI index correlate with decreased survival (27, 29). In our study we found no differences in the FAC and TEI index, while TAPSE and s' velocity were significantly higher in SSc patients than in healthy controls (Table I).

Parameters of the RV diastolic dysfunction are the E_{tz}/A_{tz} ratio, DT, the E_{tz}/e' ratio, and RA size. In our study, we investigated all this parameters. We found no differences in the RA major-axis dimension.

In contrast, RA minor-axis dimension were significantly higher in SSc patients. The E_{tz} , A_{tz} and e'/a' ratio were lower in SSc patients than in controls, while E_{tz}/A_{tz} ratio, E_{tz}/e' ratio, and a' velocity were significantly higher. We found no differences in DT and e' velocity (Table I). It is known that the right atrial and RV chamber enlargement in SSc are directly related with the heart failure symptoms and the mortality (30–37). RA size is correlated with clinical outcomes in PAH (28). In our SSc population, the E_{tz}/A_{tz} ratio was significantly higher than in healthy controls (Table I). This can be considered as an index of abnormal right ventricular relaxation. It can be also explained that it is an indicator of diastolic dysfunction, which is more subtle disorder and occurs earlier.

Our results have not shown the correlation of the disease severity with the echocardiograms assess systolic function of the RV, which is not in accordance with the results of previous studies. In our study, RVSP and PVR were significantly higher in SSc patients, although values were in the normal range. This can be explained as an increased risk in these patients for the occurrence of PAH.

In the recent study, it has been shown that non-invasive measures of PVR predict pulmonary arterial hypertension (PAH) in SSc (19). Guazzi et al. (32) reported that the ratio TAPSE/systolic pulmonary artery pressure (SPAP) improves the prognostic risk stratification in heart failure patients when compared to TAPSE alone and a ratio, 0.36 mm/mmHg predicts higher mortality in such patients (32). The inferior vena cava was significantly higher in SSc patients. It is known that dilated IVC usually denotes elevated RA pressures, results in our study could be explained by the fact that the SSc patients have a higher risk for PAH.

In the next step, we compared parameters of RV function among subjects with limited and diffuse form of scleroderma (Table II). According to our results, echocardiographic parameters were similar in SSc patients and healthy controls (38–40). Some studies have found that cardiac manifestations occur in both diffuse and limited cutaneous forms of SSc, whereas according to others, the prevalence is greater in the diffuse cutaneous form of the disease and the DSSc is associated with significant morbidity and mortality (2, 41).

Although echocardiographic markers failed to detect significant differences between DSSc and LSSc participants in our study, DSSc patients had significantly higher concentrations of BNP (Figure 1). Increased concentration of natriuretic peptides in the plasma may be associated with an increased risk of pulmonary hypertension, which arises as a consequence of RV dysfunction (37,39). It has been previously demonstrated (15, 16, 17) that BNP might be useful in predicting cardiovascular outcome in SSc patients. In this study, we demonstrated that the labo-

rary determination of BNP can also be used as a tool in differentiating various types of SSc. Furthermore, considering that the parameters of RV did not differ between the two forms of SSc in our study (Table II), the obtained results suggested that BNP might even be more sensitive to estimating of possible cardiovascular complications in different forms of SSc. Such results emphasize the role of the laboratory analyses in treatment and follow-up of this particular group of patients.

To further extent our previous findings, we analysed levels of BNP according to the disease extent and severity. According to our results, measuring of BNP in SSc patients could also be useful in detection of the disease severity (Figure 2). Interestingly, Elshamy and colleagues (42) has demonstrated that NT-proBNP has a potential in estimating SSc severity. Our results expand these previous findings by confirming that BNP can also be used for the same purposes. Such researches highlight the importance of cooperative activities in diagnostics and follow-up of complex diseases.

Additionally (Table III), we found that BNP correlates with the age and disease duration, but also with Rodnan score, which is used as a sign of disease severity and mortality in DSSc patients (41). These results provide further strength to the proposed hypothesis regarding the role of BNP as a SSc type and severity marker. It is known that the BNP is in negative correlation with a FAC. In our study levels of BNP were in significant positive correlations with FAC (Table III). Right ventricle is the main source of circulating BNP, and our results can be explained by the fact that the right heart failure has not developed in our patients.

Our study had several limitations. First, the number of patients included in the study was small. The reason for this is that SSc is a rare disease. Another potential limitation of our study was that it included the majority of patients with newly diagnosed SSc, but still there has been no development of RV myocardial dysfunction. Moreover, the data on BNP levels in the control group are missing, so we could not compare BNP concentrations between SSc patients and the healthy individuals.

Conclusion

Notwithstanding the great progress in the treatment of patients with systemic sclerosis, the percentage of cardiovascular involvement in these patients is still relatively high.

Early detection of SSc in the period before significant manifestation to certain organs or systems is in focus of many researchers. SSc is a lifelong disease and cannot be cured, but knowing that cardiac dysfunction significantly worsen the prognosis, early

detection of cardiac complications and appropriate therapy can influence its progress and improve the quality of life of patients. Our findings that BNP is associated with the severity of the disease might suggest that BNP is a more sensitive marker than echocardiographic parameters for the evaluation of the systolic function.

Given the obtained results, the laboratory determination of BNP could be useful in differentiating

different forms of systemic sclerosis as well as in predicting the severity of the disease and future cardiovascular complications.

Conflict of interest statement

The authors stated that they have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

References

1. M. Cutolo et al. Nailfold capillaroscopic patterns and serum antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719–26.
2. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014; 6(9): 993–1005.
3. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas Pelc A, Podolec P, Olszowka M, Tracz W, et al. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 257–62.
4. 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.
5. 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.
6. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2015 Mar; 5(1): 3–14. doi: 10.1086/679607.
7. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma*. New York: Springer, 2012: 361–71; 373–95.
8. Dinser R, Frerix M, Meier FM, Klingel K, Rolf A. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis – is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine* 2013; 80: 320–323 [PMID: 23238003 DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.10.009].
9. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (Suppl. 4), iv14–7.
10. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139–53.
11. Kossaify A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the «Right Way» to Explore the Forgotten Chamber. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2015; 9: 65–75 doi: 10.4137/CMC.S27462.
12. Valsangiacomo Buechel ER, Mertens LL. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *Eur Heart J* 2012; 33(8): 949–60.
13. Apostolakis S, Konstantinides S. The right ventricle in health and disease: insights into physiology, pathophysiology and diagnostic management. *Cardiology* 2012; 121(4): 263–73.
14. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30, 2493–537.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Valentini G, et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 270–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.
19. Mukherjee et al. Right Ventricular Strain in Systemic Sclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9: e003792. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003792.
20. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 974530.
21. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2595–604.
22. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155160.

23. Cutolo M. Capillaroscopy links to clinical pathological issues in systemic sclerosis. In: tolo M. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases. Elsevier, Milan 2010: 173–9.
24. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–47.
25. Khanna D, Merkel P. Outcome measures in systemic sclerosis: an update on instruments and current research. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 151–7.
26. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445–54.
27. 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: 860–9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01467.x.
28. Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, Holman ER, Schaliq 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: 628–36. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.971465.
29. 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: 2410–28. doi: 10.3899/jrheum.110512.
30. Rudski et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
31. Hachulla E, Launay D, Yaici A, Berezne A, de Groote P, Sitbon O, Mouthon L, Guillevin L, Hatron PY, Simonneau G, Clerson P, Humbert M; French PAH-SSc Network. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 940–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep449.
32. 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.
33. Kopečna D, Briongos S, Castillo H, et al; PROTECT investigators. Interobserver reliability of echocardiography for prognostication of normotensive patients with pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 29.
34. Wang J, Prakasa K, Bomma C, et al. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(9): 1058–64.
35. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 545–54. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975.
36. 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: 1017–26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269.
37. 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: 458–65.
38. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(1): 117–24.
39. Hassoun PM. Therapies for scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 187–96 [PMID: 19885388 DOI: 10.1586/ers.09.5].
40. 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: 1573–619 [PMID: 19389575 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.004].
41. 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): 2490–8. doi: 10.1002/art.24681.
42. 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.

Received: October 30, 2017

Accepted: December 9, 2017