

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Maja B. Zlatanović

**UTICAJ SISTEMSKE SKLEROZE NA GRAĐU I
FUNKCIJU SRCA I PERIFERNU
MIKROCIRKULACIJU**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Maja B. Zlatanović

**THE IMPACT OF SYSTEMIC SCLEROSIS ON
THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE
HEART AND PERIFERAL MICROCIRCULATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

MENTOR:

Prof. dr sci med Nemanja Damjanov, redovni profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr sci med Vera Ćelić, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr sci med Marija Radak Perović**, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju
2. **Prof. dr sci med Mirjana Šefik Bukilica**, profesor interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju
3. **Doc. dr sci med Bojana Stamenković**, docent interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu, Institut Niška Banja

Datum odbrane:

Zahvaljujem se Profesoru Nemanji Damjanovu, mentoru ovoga rada, na ukazanom poverenju i podršci tokom izrade ove disertacije od njenog samog početka, a kao izuzetnom ekspertu u oblasti sistemske skleroze istovremeno i na velikom podsticaju i usmeravanju ka daljem istraživanju u ovoj oblasti.

Profesoru dr Veri Ćelić se zahvaljujem na nesebičnoj podršci, veoma korisnim savetima i idejama u izradi plana i sprovođenja ovog istraživanja,

Zahvaljujem se članovima komisije prof. dr Mariji Perović-Radak, prof. dr Mirjani Šefik-Bukilici i doc. dr Bojani Stamenković na savetima, ukazanom poverenju i profesionalnoj saradnji koja za mene predstavlja uzuzetno zadovoljstvo.

Dugujem zahvalnost svojim saradnicima, lekarima i sestrama Instituta za reumatologiju na pomoći i razumevanju.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj dragoj kolegini dr. sci med Marijani Tadić na stručnoj i prijateljskoj pomoći koju mi je pružila tokom ovog istraživanja uloživši veliki trud, znanje, upornost i vreme tokom sprovođenja kardioloških ispitivanja.

Iznad svega, zahvaljujem se svojim roditeljima na ljubavi, razumevanju i osloncu koji mi uvek bezrezervno pružaju i koji su najzaslužniji na putu mog profesionalnog uspeha.

Mojoj porodici

UTICAJ SISTEMSKE SKLEROZE NA GRADU I FUNKCIJU SRCA I PERIFERNU MIKROCIRKULACIJU

REZIME

Uvod: Sistemska skleroza je kompleksno autoimuno oboljenje koje karakteriše sistemska fibroza i vaskularno oštećenje. Kardiološke i pulmološke manifestacije bolesti su glavni uzroci morbiditeta i mortaliteta. Fibroza dovodi do strukturnog, funkcionalnog i mehaničkog remodelovanja leve i desne komore, što dalje može izazvati poremećaje sprovođenja i aritmije. Nove ehokardiografske tehnike pružaju uvid u srčanu funkciju i mehaniku uporedivu sa onim kod magnetne rezonance srca, "zlatnog standarda" među metodama vizuelizacije srca. Varijabilnost srčane frekvencije je vrlo pouzdana neinvazivna tehnika koja ispituje autonomni nervni sistem, simpatičku i parasimpatičku aktivnost, dobijenu iz 24-časovnog EKG zapisa. Međutim, još uvek je nedovoljno ispitan odnos između parametara mehanike srca i neravnoteže autonomne funkcije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, a koji može imati značajne kliničke implikacije u predviđanju nepovoljnog ishoda kod ovih bolesnika.

Cilj: Ovo istraživanje je imalo za cilj da ispita strukturu, funkciju i mehaniku srca, i proceni autonomnu funkciju kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Takođe, imalo je za cilj da ispita međusobni odnos između novih ehokardiografski parametara i parametara autonomne funkcije srca, kao i njihov odnos sa pokazateljima periferne mikroangiopatije kod ovih bolesnika.

Metodologija: Istraživanje je obuhvatilo 45 bolesnika sa sistemskom sklerozom, bez kardiovaskularnih simptoma, koji se leče u Institutu za reumatologiju u Beogradu i 30 zdravih dobrovoljaca uparenih prema uzrastu i polu. Kod svih bolesnika uključenih u istraživanje obavljen je klinički pregled, modifikovani Rodnanov skin skor, serološki testovi, testovi plućne funkcije, kapilaroskopija, indeks aktivnosti bolesti, 24-časovni Holter EKG putem koga je analizirana varijabilnost srčane frekvencije u vremenskom i frekventnom domenu, i kompletna dvodimenzionalna ehokardiografija, uključujući analizu straina putem speckle tracking metode.

Rezultati: Parametri strukture leve komore (debljina međukomorskog septuma, relativna debljina zida leve komore, indeks mase leve komore, indeks volumena leve pretkomore,

$p < 0.01$) i desne ventrikularne strukture (debljina zida desne komore, $p < 0.01$) značajno su bili veći kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Odnos E/A je značajno bio niži kod bolesnika sa sistemskom sklerozom ($p = 0.02$). Vrednosti srednjeg E/e'm i vremena deceleracije su značajno bile više kod obolelih u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.01$). Zastupljenost dijastolne disfunkcije leve komore je bila viša kod obolelih od sistemske skleroze (56%) u poređenju sa zdravim ispitanicima (30%) ($p = 0.03$). Sistolni pritisak u desnoj komori ($p = 0.03$) i odnos rane faze dijastolnog trikuspidnog protoka i tkivne dijastolne brzine (E/e't) su bili značajno viši kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u poređenju sa zdravim kontrolama ($p < 0.001$). Globalni longitudinalni strain i cirkumferentni strain leve komore bili su značajno niži kod bolesnika sa sistemskom sklerozom ($p < 0.001$), dok je radijalni strain leve komore bio približno sličan između posmatranih grupa ($p = 0.06$). Globalni longitudinalni strain desne komore je bio značano niži kod bolesnika sa sistemskom sklerozom ($p < 0.001$). Naši nalazi vezani za mehaniku miokarda u zavisnosti od oblika bolesti nisu pokazali statistički značajne razlike, osim longitudinalnog straina leve komore koji je bio značajno niži u difuznom obliku u odnosu na ograničeni oblik bolesti ($p = 0.03$). Prosečne vrednosti parametara vremenskog domena (SDNN, SDANN, RMSSD i p50NN) su bile značajno niže kod obolelih od sistemske skleroze u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$). Svi parametri frekvencijskog domena (LF, HF, TP) su bili značajno niži kod bolesnika sa sistemskom sklerozom ($p < 0.001$). Pokazatelji dijastolne disfunkcije leve ($p < 0.001$) i desne ($p < 0.001$) komore i globalni longitudinalni strain obe komore ($p < 0.001$), značajno su bili povezani sa parametrima varijabilnosti srčane frekvencije. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije su bili značajno povezani sa stepenom periferne mikroangiopatije ($p < 0.05$).

Zaključci: Bolesnici sa sistemskom sklerozom imaju značajno oštećenu strukturu, funkciju i mehaniku leve i desne komore, i poremećenu autonomnu funkciju srca. Kod ovih bolesnika postoji značajna povezanost između biventrikularnog remodelovanja srca i autonomne disfunkcije, što bi moglo biti korisno za njihovu redovnu kliničku procenu i praćenje.

Ključne reči: sistemska skleroza, srce, ehokardiografija, mehanika, varijabilnost srčane frekvencije, mikroangiopatija, kapilaroskopija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Interna medicina - reumatologija

THE IMPACT OF SYSTEMIC SCLEROSIS ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE HEART AND PERIFERAL MICROCIRCULATION

SUMMARY

Background: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune complex disease characterized by systemic fibrosis and vascular lesions. Cardiac and pulmonary disease manifestations are major causes of morbidity and mortality. Fibrosis leads to both left ventricular and right ventricular structural, functional and mechanical remodeling, which further could induce conduction disturbances and arrhythmias. New imaging echocardiography techniques offered an insight into cardiac function and mechanics comparable with that of cardiac magnetic resonance, the “gold standard” cardiac imaging modality. Heart rate variability is a very good non-invasive technique that investigates the autonomic nervous system, both sympathetic and parasympathetic activity, derived from ECG recordings. The investigations about the association between cardiac mechanics and autonomic imbalance in systemic sclerosis patients, which might have a significant clinical implication and prediction of unfavorable outcomes, is still lacking.

Aim: We aimed to determine left ventricular and right ventricular structure, function and mechanics, as well as autonomic disbalance in patients with systemic sclerosis. Additionally, this study aimed to assess the relationship between new echocardiographic parameters and parameters of autonomic imbalance, and their relationship with parameters of periferal microangiopathy in systemic sclerosis patients.

Methodology: The study included 45 systemic sclerosis patients, with no cardiovascular symptoms, who were referred to Institute of rheumatology in Belgrade and 30 age-matched healthy volunteers. All the patients underwent clinical examination, modified Rodnan skin score, serological tests, pulmonary function testing, capillaroscopy analysis, disease activity index, 24-hour ECG Holter monitoring for the heart rate variability in the time domain and frequency domain analysis. and complete two-dimensional echocardiography including strain analysis.

Results: The parameters of left ventricular structure (interventricular septum thickness, relative wall thickness, left ventricular mass index, left atrial volume index, $p < 0.01$) and right ventricular structure (right ventricular wall thickness, $p < 0.01$) were significantly higher in

systemic sclerosis patients. The E/A ratio was significantly lower in systemic sclerosis patients ($p = 0.02$). The values of average E/e' m and deceleration time were significantly higher in patients than the control group of healthy subjects ($p < 0.01$). The incidence of diastolic dysfunction was higher in systemic sclerosis patients (56%) compared to healthy subjects (30%) ($p = 0.03$). Tricuspid E/e' ratio ($p = 0.03$) and right ventricular systolic pressure ($p < 0.01$) were significantly higher in systemic sclerosis individuals. Left ventricular global longitudinal ($p < 0.01$) and circumferential ($p < 0.01$) strain were significantly lower in systemic sclerosis patients, whereas left ventricular radial strain was similar between the observed groups ($p = 0.06$). Right ventricular longitudinal strain were significantly lower in systemic sclerosis patients ($p < 0.01$). Our findings regarding cardiac mechanics in systemic sclerosis patients with different forms revealed no difference between these groups. Only left ventricular longitudinal strain was significantly reduced in the diffuse form than in the limited SSc form ($p = 0.03$). All time domain parameters (SDANN, SDNN, RMSSD and p50NN) were significantly lower in systemic sclerosis patients ($p < 0.01$). 24-hour LF, HF and TP were significantly reduced in the SSc group ($p < 0.001$). Left ventricular and right ventricular cardiac remodeling parameters, particularly diastolic function ($p < 0.001$) and longitudinal strain ($p < 0.01$), were significantly associated with heart rate variability parameters. The parameters of the variability of the heart rate were significantly related to peripheral microangiopathy in systemic sclerosis patients ($p < 0.05$).

Conclusion: Left ventricular and right ventricular structure, function and mechanics, as well as autonomic nervous function, were significantly impaired in systemic sclerosis patients. There is the significant association between biventricular cardiac remodeling and autonomic function in these patients, which could be useful for their everyday clinical assessment.

Key words: systemic sclerosis, heart, echocardiography, mechanics, heart rate variability, microangiopathy, capillaroscopy

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Internal medicine – rheumatology

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Sistemska skleroza	1
1.1.1. Definicija i epidemiologija	1
1.1.2. Etiologija i patogeneza	2
1.1.3. Dijagnoza i klasifikacioni kriterijumi	7
1.1.4. Klinička slika	9
1.1.4.1. Kardiološke manifestacije kod obolelih od SSc	12
1.1.4.2. Pokazatelji oštećenja periferne mikrocirkulacije	16
2. Ciljevi ispitivanja	19
3. Ispitanici i metode	20
3.1. Tip studije	20
3.2. Izbor ispitanika	20
3.2.1. Kriterijumi za uključenje bolesnika u ispitivanje	20
3.2.2. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz ispitivanja	20
3.3. Protokol ispitivanja	21
3.3.1. Metodologija ocene stepena zahvaćenosti kože sklerodermnim promenama	21
3.3.2. Pokazatelji oštećenja pojedinih organa, organskih sistema i aktivnosti bolesti kod ispitivanih bolesnika sa sistemsko sklerozom	21
3.3.2.1. Procena oštećenja periferne mikrocirkulacije kapilaroskopskim pregledom	22
3.3.2.2. Ehokardiografsko ispitivanje	24
3.3.2.2.1. Dvodimenzionalni parametri strukture leve komore i pretkomore	25
3.3.2.2.2. Dvodimenzionalni parametri funkcije leve komore i pretkomore pomoću konvencionalnog i tkivnog Dopplera	25
3.3.2.2.3. Dvodimenzionalna strain analiza leve komore	26
3.3.2.2.4. Dvodimenzionalni parametri strukture desne komore i pretkomore	27
3.3.2.2.5. Dvodimenzionalni parametri funkcije desne komore i pretkomore pomoću konvencionalnog i tkivnog Dopplera	27
3.3.2.2.6. Dvodimenzionalna strain analiza desne komore	28
3.3.2.3. 24-časovni Holter elektrokardiogram	28

3.3.3. Procena aktivnosti bolesti na osnovu indeksa aktivnosti EscSG	29
3.4. Statistička obrada podataka	30
4. Rezultati	31
4.1. Osnovne demografske karakteristike i opšti klinički parametri ispitivane populacije	31
4.1.1. Pokazatelji oštećenja kože kod bolesnika sa SSc	32
4.1.2. Imunoserološke analize kod bolesnika sa SSc	32
4.1.3. Analiza kapilaroskopskog oštećenja kod bolesnika	33
4.1.4. Analiza pokazatelja oštećenja plućne funkcije	34
4.1.5. Indeks aktivnosti bolesti kod bolesnika sa SSc	36
4.1.6. Analiza ehokardiografskih pokazatelja strukture, funkcije i mehanike leve komore kod SSc bolesnika i kontrolne grupe	37
4.1.7. Analiza ehokardiografskih pokazatelja strukture, funkcije i mehanike desne komore kod SSc bolesnika i kontrolne grupe	43
4.1.8. Analiza ehokardiografskih pokazatelja strukture, funkcije i mehanike između bolesnika sa difuznim i ograničenim oblikom bolesti	45
4.1.9. Analiza parametara 24-časovnog EKG praćenja	46
4.2. Korelaciona analiza ehokardiografskih, 24-časovnih Holter EKG i kapilaroskopskih parametara	50
5. Diskusija	64
6. Zaključci	71
7. Literatura	72

1. UVOD

1.1. Sistemska skleroza

1.1.1. Definicija i epidemiologija

Sistemska skleroza (SSc) je sistemsko oboljenje vezivnog tkiva, koje se karakteriše pojačanim stvaranjem vanćelijskih vezivnih vlakana i njihovim odlaganjem u zidove krvnih sudova, kožu i unutrašnje organe. SSc je retka bolest i dostupni podaci ukazuju na to da se SSc obično razvija u starosnoj dobi od 30. do 50. godine, sa različitim incidencijama u zavisnosti od pola i rase. U svim istraživanjima žene obolevaju 4-6 puta češće od muškaraca (1-4). Prethodne epidemiološke studije o SSc dale su podatke o učestalosti na godišnjem nivou između 0.6 i 19 / 100.000 (2,3,5-9), pri čemu su u nekoliko studija zabeležene povećane stope incidencije tokom poslednjih decenija (5,6,8). Procenjene stope prevalencije su se kretale u rasponu od 5 / 100.000 do 30 / 100.000 (1,2,4,6,7). Najveća incidencija i prevalencija procenjena je u SAD i Australiji, a najniža u severnoj Evropi i Aziji (2-4,8,9). Dostupni podaci takođe pokazuju da je prevalencija SSc na jugu Evrope možda veća nego na severu, sa stopom prevalencije od 15.8 / 100.000 u Francuskoj, 15.6 / 100.000 u Hrvatskoj, 15.4 / 100.000 u severozapadnoj Grčkoj i 27.7 / 100.000 u severozapadnoj Španiji, u poređenju sa 8.8 / 100.000 u severozapadnoj Engleskoj i 7.1 / 100.000 na Islandu (10-14). Međutim, novija studija iz Švedske protivreči ovim podacima pronalaskom relativno visoke prevalencije SSc bolesnika od 23.5 / 100.000, posebno kada se koriste novi klasifikacioni kriterijumu (15). Ipak, iz ovih studija je jasno da postoje regionalne varijacije u epidemiološkim podacima, ali nije poznato da li ove varijacije odražavaju istinske populacione razlike uzrokovane izloženošću različitim faktorima životne sredine i / ili genetskim faktorima. Sistemska skleroza je oboljenje sa povećanom smrtnošću, a bolesnici sa SSc nose jedan od najvećih rizika smrtnosti među bolesnicima sa bolestima vezivnog tkiva (16). Ukupna stopa preživljavanja kod bolesnika sa SSc varira u zavisnosti od stepena težine sklerodermije i distribucije visceralnih manifestacija. Učestalost smrtnih slučajeva uzrokovanih samom SSc kreće se od 30% do 80% (2,17-19). Steen i sar. su pokazali, iz velike baze bolesnika iz Pitsburga, da su se uzroci smrti promenili tokom proteklih decenija. Bubrežna kriza je ranije bila vodeći uzrok smrti, dok su u poslednjoj deceniji najčešći uzroci

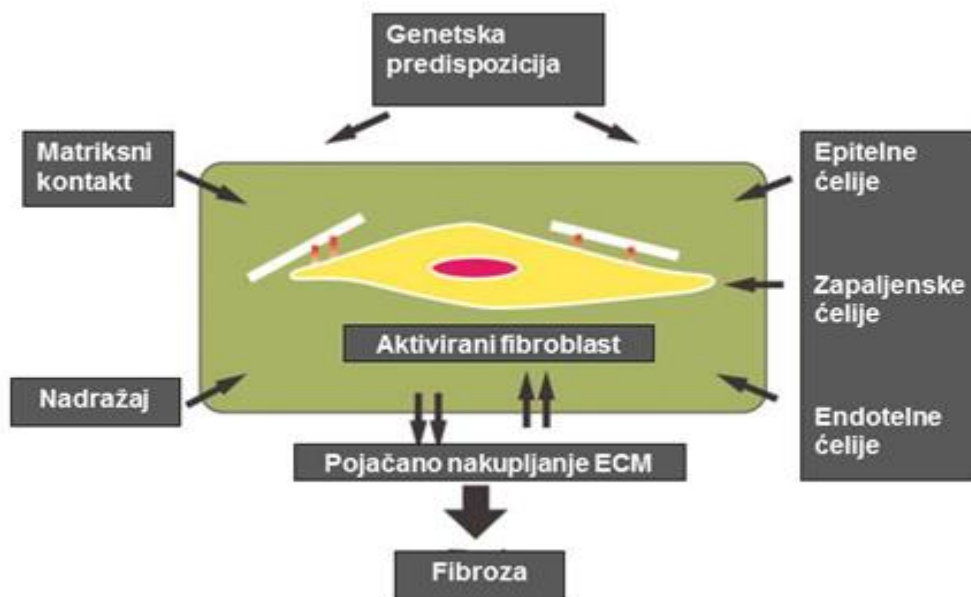
smrti bila plućna oboljenja (20). Faktori koji su bili povezani sa povećanim mortalitetom uključivali su muški rod, stariji uzrast kod početka bolesti, difuzni oblik bolesti i prisustvo anti-Scl 70 antitela, kao i kardiovaskularne, plućne i bubrežne manifestacije bolesti (21-24).

1.1.2. Etiologija i patogeneza

Etiopatogeneza sistemske skleroze je rastuća oblast istraživanja, s obzirom da tačna priroda mehanizama u osnovi ove bolesti ostaje nejasna (25). Patofiziološki događaji u SSc uključuju oštećenu komunikaciju između endotelnih ćelija, epitelnih ćelija i fibroblasta, aktivaciju limfocita, produkciju autoantitela, inflamaciju i fibrozu vezivnog tkiva (25).

Fibroblasti imaju ključnu ulogu u remodelovanju ekstraćelijskog matriksa (ECM). U SSc, procesi posredovani fibroblastima se obično karakterišu produženom i prekomernom aktivacijom fibroblasta i njihovim održavanjem (26,27). Postoje različiti podtipovi fibroblasta koji mogu obavljati različite funkcije na različitim lokacijama (npr. papilarni fibroblasti, fibroblasti dermalnih papila, miofibroblasti). Iako su morfološki slični, ove različite fibroblastne subpopulacije se mogu razlikovati po profilima ekspresije gena i funkcijskim aktivnostima (28,29). Fibroblasti se mogu kategorisati na osnovu različitih stadijuma diferencijacije (30), kao i nivoima proizvodnje kolagena (31). Miofibroblasti su specijalizovani fibroblasti koji dele sličnosti sa glatkomišićnim ćelijama, a takođe sintetišu kolagene i druge komponente ECM. Miofibroblasti predstavljaju i glavni izvor transformišućeg faktora rasta- β (TGF- β) koji ima ključnu ulogu u fibrozi (27), jer je i direktan posrednik fibroze, a takođe može izazvati transdiferencijaciju fibroblasta ka miofibroblastu. Tranzicija diferenciranih nefibroblastnih ćelijskih linija (kao što su epitelne ili endotelne ćelije ili adipociti) u fibroblastne i miofibroblastne u kontekstu deregulacije fibrogeneze u SSc je oblast od velikog interesa za istraživače. TGF- β i hipoksija predstavljaju faktore koji pospešuju tranziciju različitih vrsta prekursora i zrelih ćelija prema aktiviranom fibroblastnom fenotipu. TGF- β se smatra glavnim regulatorom ne samo fiziološke fibrogeneze tokom zarastanja rana i tkiva, već i tokom stvaranja patološkog ožiljka kao što je vidjeno i u SSc (26,32). Faktor rasta vezivnog tkiva (CTGF) takođe je pokazao profibrotičku ulogu u SSc, s obzirom na to da su nađeni značajno povišeni nivoi u tkivima bolesnika (33). Trombocitni faktor rasta (PDGF) je još jedan faktor rasta koji dodatno doprinosi modifikaciji interakcije TGF- β , endotelina -1 (ET-1) i CTGF. PDGF se proizvodi uz pomoć fibroblasta, endotelnih ćelija, makrofaga i trombocita nakon njihove aktivacije (34). Kao snažan mitogen

i hemoatraktant za fibroblaste, PDGF može pokrenuti aktivaciju fibroblasta. Neaktivirani fibroblasti se mogu aktivirati različitim mehanizmima uključujući: (i) direktni kontakt ćelija-ćelija, (ii) stimulaciju pomoću rastvorljivih medijatora nakon indukcije odgovarajuće ekspresije receptora - uključujući TGF- α , CTGF, PDGF ili ET-1 (35,37) ili (iii) modulaciju interakcija ćelijskog matriksa (38). (Slika1.)



Slika 1. Uloga fibroblasta u patogenezi sistemske skleroze (preuzeto i modifikovano prema D. J. Abraham i sar. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis, Rheumatology 2009)

Imunološki sistem igra značajnu ulogu u patogenezi SSc. Aktivirani limfociti, autoantitela, interleukini mogu se otkriti i u cirkulaciji i u tkivima zahvaćenih organa (koža, pluća) kod obolelih. Nivoi IL-2 receptora u cirkulaciji koreliraju sa stepenom fibroze kože (39) i postoje dokazi za klonalno širenje T ćelija (40). U koži je primećeno oligoklonsko širenje (41), a postoji i povećana transendotelijalna migracija CD4⁺ T ćelija (42). Kod većine bolesnika sa SSc mogu se detektovati visoko specifična autoantitela: jedna grupa autoantitela usmerena je protiv nuklearnih antigena (topoizomeraza, RNK polimeraza), a druga može imati patogensku ulogu. Ova druga grupa uključuje i anti-endotelijalna autoantitela za koja se procenjuje da se javljaju kod 44-84% bolesnika i

moгу izazvati apoptozu i aktivaciju endotelnih ćelija (43-45). Anti-fibrilarinska autoantitela mogu se otkriti kod preko 50% SSc bolesnika i mogu aktivirati fibroblaste i stimulisati oslobađanje TGF- β . Antitela na matriksnu-metaloproteinazu (MMP) -1 i -3 mogu se javiti u velikom broju bolesnika, sprečavajući degradaciju prekomernog kolagena. Stimulativna anti-PDGF receptorska antitela mogu se detektovati kod nekih SSc bolesnika i potencijalno su patogena (36). Ova autoantitela mogu stimulisati normalne fibroblaste kako bi indukovali proizvodnju kolagena I i pretvorile fibroblaste u aktivisane miofibroblaste. Nedavno su identifikovana antitela protiv receptora angiotenzina II tip 1 (AT1R) i endothelina-1 tip A receptora (ETaR) sa visokom prevalencijom (oko 20%) kod bolesnika sa SSc. Anti-AT1R i anti-ETaR autoantitela preko endotelnih ćelija mogu doprineti patogenezi SSc i na taj način mogu predstavljati vezu između autoimunosti, endotelnog oštećenja i fibroze (46). Narušena funkcija B limfocita zato može biti ključna veza između autoimunosti i fibroze. Postoje dokazi o povišenim nivoima IL-6 u cirkulaciji i koži kod bolesnika sa SSc. IL-6 ima proinflamatornu funkciju u prisustvu TGF- β / IL-21 putem indukcije IL-17. IL-6 takođe inhibira diferencijaciju T regulatornih limfocita i stimuliše proizvodnju kolagena (47). Pored toga, dokazano je da su tradicionalni biohumoralni parametri zapaljenja važni u SSc. Dakle, brzina sedimentacije eritrocita (ESR) > 25 mm je prediktor mortaliteta, a povišen CRP, naročito preovlađujući u ranoj dSSc, povezan je sa aktivnošću bolesti, njenom težinom i lošijim preživljavanjem (48).

Vaskularne promene su jedno od glavnih obeležja SSc, ali još uvek nisu dovoljno poznati događaji ili mehanizmi koji ih pokreću. Oštećenje krvnih sudova karakteriše se nizom promena koje uglavnom utiču na mikrocirkulaciju i male arteriole. U kapilarima, oštećenje se karakteriše izmenjenim oblikom kapilarnih petlji u svim zahvaćenim organima, uključujući bubrege, pluća, srce i mišiće. Ovo odražava difuznu prirodu poremećaja, čak i na mestima koja nisu zahvaćena fibrozom (49). Smatra se da je početni događaj koji dovodi do vaskularnih promena, u sličnosti sa inicijalnom fazom fibroze i podrazumeva oštećenje endotelnih ćelija (EĆ) uzrokovano infekcijom, imunološki posredovanom citotoksičnošću, ishemijskom reperfuzijom ili antiendotelnim antitelima (50). Najranije vaskularne promene u edematoznoj fazi bolesti podrazumevaju otvaranje tesnih veza između endotelnih ćelija, vakuolizaciju citoplazme i povećanje slojeva sličnih bazalnoj lamini. Sudbina apoptoznih EĆ u SSc nije detaljno ispitana. Mogući defekt u uklanjanju apoptotskih ćelija može dovesti do fagocitoze od strane dendritičnih ćelija i makrofaga i naknadne prezentacije ćelijskih antigena na CD8+ T ćelijama, što dovodi do

imunološkog prepoznavanja vaskularnih antigena (51). Kao odgovor na oštećenje adhezioni ligandi endotelnih ćelija stimulišu vezivanje i migraciju inflamatornih ćelija u intersticijum odakle se mogu infiltrirati u tkiva. Štaviše, apoptotičke EĆ mogu aktivirati alternativne puteve komplementa i koagulacione kaskade, što dovodi do vaskularne mikrotromboze i dovodi do daljeg oštećenja tkiva (52). Smatra se da je abnormalna vazoreaktivnost posledica oštećenja EĆ, sa neravnotežom koja favorizuje vazokonstrikciju zbog prevelike ekspresije ET-1, kao i smanjenu proizvodnju NO i prostaciklina. Istovremeno, glatkomišićne ćelije krvnih sudova proliferišu kao odgovor na faktore rasta što dovodi do proliferacije intime i depozicije matriksa u zid krvnog suda. Ovi procesi na kraju mogu dovesti do potpune okluzije lumena krvnog suda (53). Povećana apoptoza EĆ rezultira gubitkom kapilara, što se lako može uočiti kapilaroskopskim pregledom. i ove promene se smatraju prvim koracima u patogenezi SSc (50). Kod zdravih osoba gubitak EĆ i ishemija tkiva indukuju povećanu produkciju faktora rasta angiogeneze, naročito vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), koji inicira vazodilataciju, proliferaciju i migraciju EĆ ka formiranju novog krvnog suda (53). Izgleda da osnovni mehanizmi ovog procesa nisu u potpunosti razumljivi, jer produžena izloženosti visokim nivoima VEGF dovodi i do štetnih efekata sa gubitkom kapilara, a ne do stvaranja novih krvnih sudova (54,55). Ne samo angiogeneza (stvaranje novih krvnih sudova iz postojećih), već i vaskulogeneza (izgradnja novih krvnih sudova iz progenitorskih ćelija) su narušeni u SSc. Bolesnici sa digitalnim ulceracijama su imali nizak nivo endotelnih progenitornih ćelija (EPC) u cirkulaciji, što ukazuje na to da neadekvatno regrutovanje EPC iz kostne srži može biti povezano sa smanjenim kapacitetom vaskularnog oporavka u SSc. Smanjen broj EPC takođe je povezan sa gubitkom kapilara i težim visceralnim oštećenjem (pretežno srca), kao i razvojem plućne hipertenzije (PAH) (56-58). Oslobođanje von Willebrandovog faktora (vWF) iz endotela u cirkulaciju predstavlja odraz vaskularnog oštećenja u SSc (59). Takođe se nalazi u perivaskularnom i intersticijskom matriksu obolelih od SSc. Kada se vWF sa velikom molekulskom težinom veže za subendotelna kolagenska vlakna, može formirati mostove između subendotelnog matriksa i receptora na trombocitima i time doprineti adheziji i agregaciji trombocita, a kasnije i formiranju tromboze. Kroz ove mehanizme, lokalna vaskularna oštećenja i naknadno oslobađanje vWF mogu doprineti patogenim procesima (60).

Endotelin-1 je visoko potentni vazokonstriktor i pretežno se sintetise iz EĆ i glatkih mišićnih ćelija. Može regulisati rast mezenhimalnih ćelija i indukovati proizvodnju

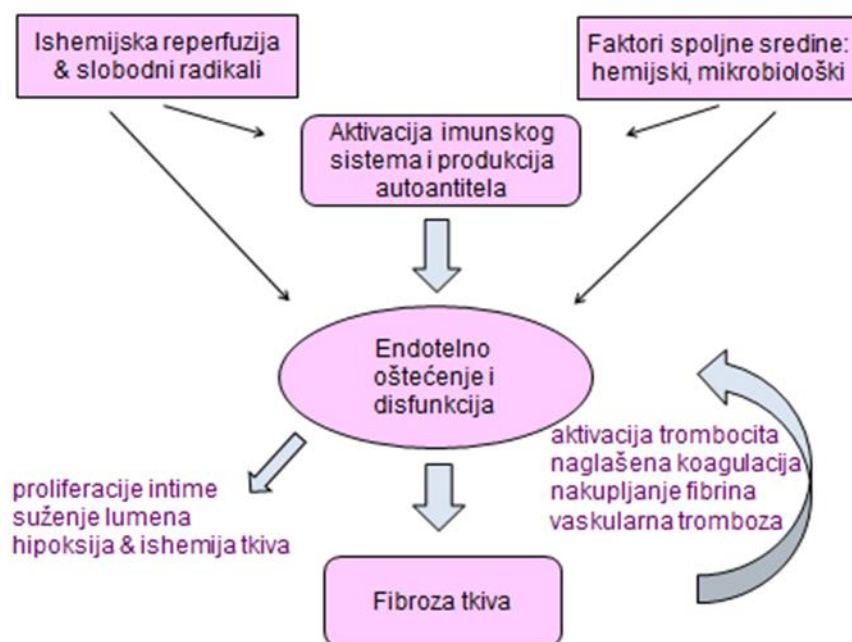
kolagena i fibronektina i ćelijsku migraciju, zbog čega je ET-1 jedan od glavnih regulatora sinteze ECM-a i vaskularnog i intersticijskog remodelovanja. Kod obolelih od SSc, povišeni nivoi ET-1 dovode do naglašene vazokonstrukcije, proliferacije vaskularnih EĆ, hipertrofije glatkih mišićnih ćelija i ireverzibilnog vaskularnog preoblikovanja. Njegove povišene vrednosti prisutne su i u ranom i kasnom stadijumu SSc (50).

Mikročestice (MP) su male cirkulišuće membranozne vezikule koji su važni posrednici međućelijskih signala. MP doprinose imunopatogenezi različitih trombogenih i reumatskih bolesti zahvaljujući njihovoj ulozi u regulaciji inflamacije, tromboze i angiogeneze. MP potiču iz različitih tipova ćelija i formiraju se tokom procesa aktivacije ćelija i apoptoze. Pokazano je da su nivoi MP povišeni kod bolesnika sa SSc i da su povezani sa prisustvom intersticijske bolesti pluća (61). U SSc, identifikovane su MP iz trombocita, endotelnih ćelija, monocita i T ćelija, koje reflektuju aktivaciju ovih ćelija. MP su takođe predložene kao biomarkeri u oboljenju koronarnih arterija. Visoki nivoi endotelnih MP se nalaze kod bolesnika sa akutnim infaktnom miokarda i rezultiraju ozbiljnom endotelnom disfunkcijom selektivno ometajući proizvodnju azot oksida (NO) (62).

Smatra se da se vaskularno oštećenje i neadekvatan odgovor na njega javljaju pre pojave fibroze. Postoje različite hipoteze koje su pokušale da objasne mehanizam kojim oštećenje vaskularnog sistema dovodi do fibroze. Jedna hipoteza sugerise da citokini koje sekretuju EĆ privlače fibroblaste u krvne sudove, što zauzvrat stimuliše proliferaciju fibroblasta, njihovu aktivaciju i sintezu, kao i lučenje kolagena. Druga hipoteza je da EĆ postaju propustljive, što rezultira sekrecijom faktora koji stimulišu širenje i aktivaciju fibroblasta, kao i proizvodnju kolagena. Dva faktora koja se dovode u vezu između EĆ i fibroze su TGF- β i CTGF, jer oba mogu posredovati procesu fibroze nakon endotelne apoptoze. Značajna je činjenica da je vaskularno oštećenje ne samo povezano sa fibrozom tkiva i organa, već je ono deo samog fibroznog procesa. Dokazi sugerisu da povećana migracija aktiviranih miofibroblasta u zid krvnih sudova dovodi do značajnog deponovanja ECM-a u intimu i mediju, što dovodi do vaskularne krutosti i poremećaja funkcije. Na kraju, fibrotički vaskularni proces sužava lumen suda i dovodi do hipoksije u zahvaćenim tkivima (koža, pluća, bubrezi, srce). Zato neki opisuju sistemski sklerozu kao "fibrozirajuću mikrovaskularnu bolest" (Slika 2) (50).

Iako mnogo razumemo o patogenezi vaskularne bolesti i njenoj povezanosti sa fibrozom tkiva, još uvek ne znamo kako zapravo započinjena sistemski skleroza.

Razumevanje bioloških događaja koji se javljaju pre pojave kliničkih pokazatelja aktivne bolesti je od krucijalnog značaja za razvoj novih i efikasnih terapijskih modaliteta.



Slika 2. Patogeneza vaskularnog oštećenja u sistemske sklerozi (Preuzeto i modifikovano prema Wigley i sar. Arthritis & Rheumatism 2013)

1.1.3. Dijagnoza i klasifikacioni kriterijumi

Tvrda i zadebljala koža (skleroderma) je glavni klinički nalaz na osnovu kog se postavlja dijagnoza SSc. Dijagnoza SSc se ranije postavljala prema klasifikaciji Američkog koledža za reumatologiju (63). Međutim, zbog nedovoljne osjetljivosti kriterijuma iz 1980. godine i napredovanja u saznanju o SSc, Američki koledž za reumatologiju (ACR) i Evropska liga protiv reumatizma (EULAR) ustanovili su komisiju koja je 2013. godine donela nove klasifikacione kriterijume čija senzitivnost i specifičnost iznosi 91% i 92%, u odnosu na stare kriterijume gde su bili 75% i 72% (64).

Osnovne novine ovih kriterijuma su:

- obuhvatanje šireg spektra bolesnika sa SSc, uključujući bolesnike čija je bolest u ranoj fazi, kao i one u kasnim fazama
- uključenje vaskularnih, imunoloških i fibroznih manifestacija

- prilagođenost svakodnevnoj upotrebi u kliničkoj praksi

Kriterijumi za klasifikaciju na osnovu simptoma i kliničkih nalaza prikazani su u Tabeli 1.

Obeležje	Podobeležje	Skor
Zadebljanje kože prstiju i obe šake proksimalno od MCP (metakarpofalangealnih) zglobova		9
Zadebljane kože prstiju šaka	Difuzni otok prstiju šaka ("puffy fingers") Sklerodaktilija distalno od MCP zglobova ali proksimalno od PIP zglobova	2 4
Oštećenja na jagodicama prstiju šaka	Ranice na jagodicama Ožiljci od ranica na jagodicama	2 3
Telangiektazije		2
Patološke promene na kapilaroskopiji		2
Plućna hipertenzija i/ili Intersticijska fibroza pluća	PAH ILD	2 2
Raynaud-ov fenomen		3
autoantitela: anticentromerna, anti-Scl 70, anti-RNK polimeraza III		3

Ukupan rezultat se određuje dodavanjem maksimalne ocene u svakoj kategoriji. Bolesnici sa ukupnim rezultatom od ≥ 9 su klasifikovani kao bolesnici sa definitivnom SSc.

Sa novim kriterijumima za SSc iz 2013. godine, mi ćemo uglavnom klasifikovati većinu bolesnika sa SSc, međutim, i dalje ćemo propustiti neke bolesnike i možda pogrešno klasifikovati neke druge sa poremećajima nalik sklerodermi. Stoga će klinički izazov i dalje biti njihovo otkrivanje i razlikovanje, naročito u mešovitoj bolesti vezivnog tkiva (MCTD) od SSc.

Budući zadatak i izazov biće razvoj jedinstvenih klasifikacionih kriterijuma za podtipove SSc. Znamo da klinički tok, zahvatanje organa i preživljavanje često zavise od oblika bolesti i da difuzna forma SSc (dSSc) spada u najteži oblik. Novi kriterijumi za klasifikaciju podtipova SSc kombinovaće tipične kliničke i serološke profile kao korisno sredstvo za poboljšanje ranog otkrivanja, lečenja i praćenja bolesnika.

1.1.4. Klinička slika

Sistemska skleroza se obično prikazuje simptomima i znacima od strane različitih sistema i organa. Osim zahvatanja kože, oštećenja se javljaju na plućima, srcu, bubrezima, gastrointestinalnom sistemu i lokomotornom aparatu.

Dva glavna klinička oblika bolesti, koji određuju njenu težinu i prognozu, su difuzni i ograničeni (limitirani) oblik, u koje se bolesnici svrstavaju na osnovu rasprostranjenosti sklerodermnih promena (16).

Tabela 2. Klinički oblici sistemske skleroze

Klinički oblik SSc	Rasprostranjenost sklerodermije
Ograničena (limitirana) SSc	Sklerodermija ograničena na kožu distalno od laktova (šake i podlaktice), kolena (stopala i potkolenice) i ključnih kostiju (lice i vrat)
Difuzna SSc	Sklerodermija kože trupa uz sklerodermne promene na licu, vratu i proksimalnim i distalnim delovima ekstremiteta

Raynaudov fenomen je najčešće prvi znak bolesti u oko 97% bolesnika, koji može da se javi i godinama pre ispoljavanja drugih simptoma i znakova bolesti. Javlja se u vidu ataka bledila, modrila i crvenila prstiju šaka i stopala tokom izlaganja hladnoći i/ili emocionalnom stresu, ali se može ispoljiti i na drugim isturenim delovima tela, a dokazano je da se javlja i na visceralnim krvnim sudovima (srce, pluća) kada se manifestuje stenokardijom i iznenadnom dispnejom (67). Za sada najpouzdanija dijagnostička metoda u otkrivanju morfoloških i reoloških oštećenja mikrocirkulacije kod osoba sa Raynaudovim fenomenom je kapilaroskopija ruba nokatnih ploča prstiju šaka. Ovom tehnikom se na osnovu tzv. sklerodermnog tipa promena mogu izdvojiti osobe sa značajno povećanim rizikom od razvoja SSc, a njihovim redovnim praćenjem bolest se može otkriti relativno rano (68,69). Telangiektazije na koži, ranice na jagodicama prstiju i resorpcija distalnih falangi predstavljaju jasne kliničke znake uznapredovalog vaskularnog oštećenja i ishemije.

Pojavi sklerodermnih promena prethodi difuzni edem šaka, a zatim zadebljanje i otvrdnuće kože prstiju (sklerodaktilija), koje potom zahvata i ostale delove tela. Koža je gotovo uvek zahvaćena u SSc i klinički se manifestuje gubitkom elastičnosti zbog induracije. Oštećenje kože prate i procesi zahvatanja visceralnih organa. Mnoga ispitivanja pokazala su

da je stepen oštećenja kože u sistemske sklerozi povezan sa intenzitetom oštećenja unutrašnjih organa, naročito u početku bolesti, a promene u rasprostranjenosti i težini oštećenja kože predstavljaju jedan od pokazatelja za procenu aktivnosti bolesti (70-72). Modifikovani Rodnanov kožni indeks (engl. skin score) koristi se kao semikvantitativni klinički metod za ocenu rasprostranjenosti i težine kožnih promena u sistemske sklerozi (73,74). Visoke vrednosti kožnog indeksa (≥ 20) povezane su sa kraćim preživljavanjem i visokim rizikom od razvoja renalne krize, oštećenjem miokarda i plućnog intersticijuma, kao i sa drugim visceralnim manifestacijama sistemske skleroze (75).

Nakon zahvatanja kože, gastrointestinalni trakt je drugi najčešće zahvaćeni visceralni sistem u SSc kod oko 90% bolesnika (76,77), što daje jedan od vodećih doprinosa lošem kvalitetu života (22). Može biti zahvaćena bilo koja lokacija u GI traktu, od usta do anusa, što utiče na variranje simptoma (78). U patogenezu su upleteni procesi fibroze, oštećenja glatkih mišićnih ćelija i nervnih vlakana (79). U početnom stadijumu dominira poremećaj holinergetičke inervacije bez izraženijih morfoloških promena, a u kasnijem toku dolazi do atrofije glatkih mišićnih ćelija i fibroze muskularnog sloja, submukoze i lamine proprije, sa pojavom erozija sluznice. Ove promene dovode do poremećaja u peristaltici, ekskretornoj i apsorpcionoj funkciji organa za varenje. Jetra uglavnom nije primarno zahvaćena u SSc. Međutim, nađena je povećana udruženost SSc sa hroničnim autoimunim oboljenjima jetre, naročito primarnom bilijarnom cirozom (PBC) (80-82).

Oštećenje pluća je jedna od najčešćih manifestacija bolesti i vodeći uzrok smrti u SSc. Postoje dva tipa plućnog oštećenja u SSc, intersticijska bolest (ILD) i plućna hipertenzija (PAH), sa različitim patogeneza, kliničkim karakteristikama, prognozama i terapijskim pristupom (83,84). Klinički tok ILD-a je heterogen, a plućne manifestacije variraju: od ograničenog neprogresivnog zahvatanja pluća do izražene plućne inflamacije i fibroze koja napreduje do respiratorne insuficijencije i smrtnog ishoda (85,86,87,88). ILD se može javiti i u ISSc i dSSc. Podaci iz multicentrične SSc baze podataka EULAR-a su pokazali da je 53% ispitanih bolesnika sa dSSc i 35% sa ISSc imalo ILD. Otkriveno je nekoliko faktora za predviđanje ILD u SSc (87, 89-92). Narušen forsirani vitalni kapacitet (FVC) u ranoj fazi bolesti predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika (93,94), a pored njega diskutuje se o tome da li profil autoantitela može biti snažniji prediktor za visceralno oštećenje u odnosu na oblik bolesti kome se pripisuje dominirajući uticaj (95). ILD ima obično podmukli početak sa suptilnim kliničkim simptomima koji su često nespecifični i predstavljaju izazov. Funkcijski testovi pluća (PFT) igraju važnu ulogu u otkrivanju i praćenju ILD u SSc (94). ILD u SSc je uglavnom povezana sa restriktivnim oštećenjem ventilacije, ali PFT imaju jasna ograničenja,

pre svega u tome što poremećaji nisu specifični za ILD. Početne vrednosti PFT su ipak kritične za predviđanje ishoda u SSc-ILD. Podaci praćenja PFT ukazuju na to da se forsirani vitalni kapacitet u roku od pet godina smanjuje na 50-70%, predviđa završnu fazu ILD i mortalitet (90). Kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucije (HRCT) je primarna dijagnostička procedura koja se koristi za određivanje obima oštećenja pluća kod SSc bolesnika sa patološkim PFT i / ili kliničkim simptomima ILD (96,97). Visoka dijagnostička osetljivost HRCT-a omogućava otkrivanje ILD-a u ranijoj fazi, u odnosu na obične rendgenske snimke grudnog koša, i pravovremeno odpočinjanje sa lečenjem (96). Uprkos tome, ne postoji zlatni standard koji razlikuje ireverzibilne i reverzibilnih abnormalnosti HRCT-a, ali postoje dokazi koji ukazuju na to da se retikularne promene u tkivu mogu smatrati ekvivalentima plućne fibroze i stoga predstavljaju ireverzibilne promene, dok su promene tipa “mutnog stakla” tipične za reverzibilne procese. One nisu specifične za određenu patologiju, ali su odraz zapaljenskih procesa u plućnom parenhimu i aktivnog alveolitisa.

U ograničenoj formi bolesti češće je prisutna redukcija alveolo-kapilarne membrane sa oštećenjem endotelnih ćelija i fibrozom zidova krvnih sudova. Ovaj mehanizam vodi pojavi plućne hipertenzije koja je u ovom obliku bolesti najčešće izolovana pojava, iako se sreće i ILD. Najčešći nalaz pri ispitivanju plućne funkcije, koji ukazuje na izolovanu PAH je smanjenje transfer faktora za ugljen-monoksid (DLco), uz normalnu vrednost FVC (98,99). PAH je uobičajena u SSc i pojavljuje se u dva oblika, kao izolovana PAH i sekundarna kao posledica ILD. PAH je teška vaskularna komplikacija SSc i ima dramatičan uticaj na klinički tok, kvalitet života i ukupno preživljavanje bolesnika (100), jer kao bolest malih plućnih arterija sa progresivnim porastom plućnog vaskularnog otpora, u svom progresivnom i razarajućem toku na kraju dovodi do srčanog popuštanja i smrti.

Dijagnoza PAH se utvrđuje tokom kateterizacije desnog srca (RHC) kada srednji plućni arterijski pritisak (mPAP) pređe 25 mmHg sa plućnim kapilarnim wedge pritiskom (PCVP) ispod 15 mmHg (101). PAH se tipično sreće kod bolesnika sa dugotrajnom ISSc bez značajnije ILD (102). Prevalencija hemodinamski dokazanih PAH u velikim kohortama bolesnika sa SSc bila je oko 5% do 15% (103,22). Trogodišnje preživljavanje kod bolesnika sa PAH procenjeno je na 56% u poređenju sa 94% kod onih bez PAH (104). Opservacione studije su pokazale da je mortalitet ostao visok kod bolesnika sa PAH čak i kada su primenjeni novi terapijski modaliteti (105-107). Znaci i simptomi PAH su generalno nespecifični i često se previde. Postavljanje dijagnoze se često dešava u uznapredovalim fazama oboljenja, koje karakteriše strukturno i ireverzibilno oštećenje plućne cirkulacije

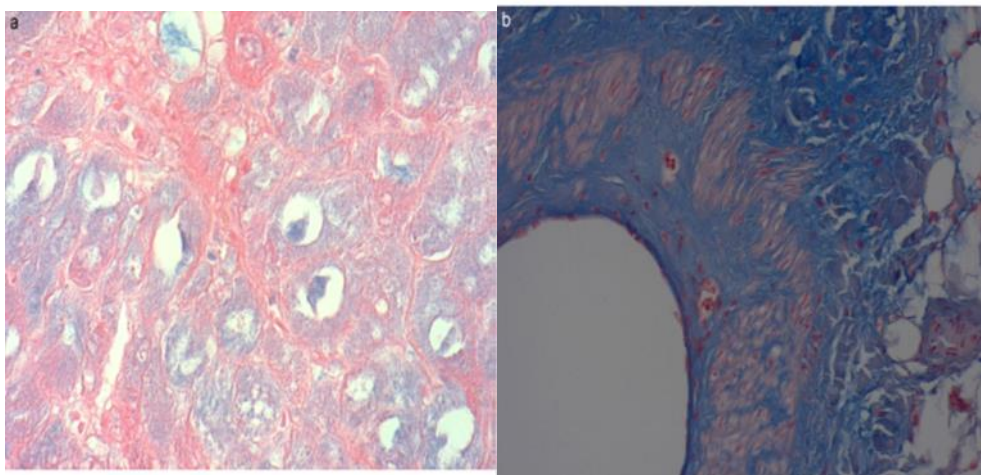
(107,108). Međutim, zbog svoje invazivne prirode i troškova kateterizacija desnog srca nema široku primenu među obolelima, zbog toga su u proteklih nekoliko godina uloženi naporu za rano otkrivanje PAH i s tim u vezi aktuelne smernice preporučuju redovni skrining pomoću ehokardiografije (101,109). Nedavno sprovedena DETECT studija (engl. "Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis") je procenjivala dvostepeni pristup za otkrivanje PAH kod bolesnika sa SSc (110), Prvi korak je bio jednostavno testiranje na prisustvo telangiektazija, anticentromernih antitela, poremećaja osovine na elektrokardiogramu, nizak DLco i serumske biomarkere (mokraćna kiselina i N-terminalni natriuretski peptid B tipa -NT-proBNP) što je rezultovalo u senzitivnosti od 97% (tj. maloj verovatnoći lažnog isključivanja PAH). Korak 2 je bio ehokardiografski pregled (trikuspidni regurgitacioni mlaz i desne srčane šupljine) kod bolesnika sa rizikom, nakon čega je sledila kateterizacija desnog srca. Sprovedenjem ovog algoritma, broj neprepoznatih slučajeva PAH iznosio je 4%, u poređenju sa 29% sa pristupom baziranim na ehokardiografiji koji se preporučuje u trenutnim smernicama Evropskog respiratornog udruženja i Evropskog udruženja za kardiologiju, što govori da korišćenje šireg panela dijagnostičkih procedura pruža pouzdaniju informacije nego ehokardiografija. Algoritam DETECT još uvek nije validiran kod bolesnika koji imaju DLco > 60%. Osim toga, kombinacija ehokardiografskih parametara, NT-proBNP i parametara PFT je navedena u nedavno objavljenim preporukama o skriningu i ranom otkrivanju PAH u sistemskim bolestima vezivnog tkiva (111,112). Osnovne smernice o skriningu visoko rizične populacije obuhvataju: godišnji pregled za PAH kod kardiopulmonalno asimptomatskih bolesnika sa SSc, skrining bolesnika sa SSc bez kliničkih znakova i simptoma PAH pomoću kliničke procene prisustva telangiektazija, anticentromernih antitela, PFT i DLco merenja, elektrokardiograma i biomarkera (NT-proBNP i mokraćna kiselina) u početnoj fazi, praćeno ehokardiografijom i razmatranjem RHC kod bolesnika sa patološkim nalazima, iako postoji nedostatak podataka kod bolesnika kod kojih je DLco > 60%.

1.1.4.1. Kardiološke manifestacije kod obolelih od SSc

Simptomatsko oboljenje srca se sreće kod 15-35% bolesnika sa SSc, ali subkliničko oboljenje se nalazi kod značajno većeg broja bolesnika (113), dok je nalaz na obdukcijom materijalu prisutan u 80% slučajeva (114-116). Ispoljavanje srčanih manifestacija povezano je sa lošijom prognozom i mortalitetom (22). Prevalencija srčanog oboljenja varira između

studija u zavisnosti od metoda koji se koriste za procenu. Sve srčane strukture mogu biti zahvaćene: endokard, miokard, perikard, zalisci, koronarne arterije, sprovodni i autonomni nervni sistem, i mogu dovesti do srčanog popuštanja. Postoji više ispitivanja koja ukazuju na to da se sreće kod oba oblika bolesti, ali dominantnije u difuznom obliku SSc (118,120).

Primarno oštećenje miokarda podrazumeva različite patofiziološke mehanizme, uključujući karakteristične vaskularne lezije i depozite fibroze, što može uticati na koronarnu mikrocirkulaciju i funkciju miokarda. Prema ranijim ispitivanjima najznačajniji patohistološki nalaz u miokardu obolelih predstavljen je fibrozom pojedinih delova miokarda u vidu malih ognjišta izmenjenog mišićnog tkiva (115,118) i kontrakcionom trakastom nekrozom (119).



Slika 3. Histološka analiza srca kod bolesnika sa terminalnom fibrozom (Preuzeto i modificovano od Meune C i sar. *Archives of Cardiovascular Disease* 2010)

Fibroza miokarda u sistemske sklerozi razlikuje se od one koja se sreće u koronarnoj bolesti po tome što ne prati regionalnu distribuciju koronarnih arterija, u njoj nema tipičnih hemosiderinskih depozita i najčešće je lokalizovana pretežno u subendokardnom sloju miokarda. Za razliku od infiltrativnih oboljenja miokarda, fibroza u sistemske sklerozi rezultat je zamene nekrotičnih miocita, a ne pojačanog nakupljanja ćelija u intersticijumu. U odnosu na zdrave, kod ovih bolesnika značajno češće se otkrivaju zadebljanja zadnjeg zida i septuma, kao i asimetrična hipertrofija septuma. Ove promene se događaju i u odsustvu sistemske ili plućne hipertenzije, koja može doprinositi hipertrofiji miokarda komorskog septuma (116,118,120,121). U jednom istraživanju u grupi od 181 SSc bolesnika registrovana

je novonastala srčana slabost kod 7 bolesnika koji su prošli obimne neinvazivne i invazivne procedure, uključujući MRI i endomiokardnu biopsiju (122). Kod svih bolesnika sa novorazvijenim simptomima i znacima srčane slabosti biopsijski je dokazano da imaju miokarditis. Primena imunosupresivne terapije (kortikosteroidi, ciklofosamid, azatioprin) dovela je do značajnog kliničkog poboljšanja, normalizacije srčanih enzima i poboljšanja rezultata MRI kod skoro svih bolesnika. U jednoj drugoj studiji poređenje između idiopatske PAH i SSc PAH pokazuje izraženu inflamaciju u miokardu kod bolesnika sa SSc (123). U kliničkoj praksi miokarditis je najčešće povezan sa zapaljenjem skeletnih mišića ili preklapanjem sklerodermije i miozitisisa (124,125). Magnetna rezonanca srca omogućava detektovanje miokarditisa (naročito kod bolesnika sa miozitisom) i morfološku procenu fibroziranog miokarda u poređenju sa vijabilnim tkivom, kao i identifikaciju malih subendokardnih perfuzijskih defekata, ali i određivanje koronarne rezerve (145,146).

Koronarnu bolest u SSc karakteriše oštećenje endomiokardnih krvnih sudova, koje se manifestuje u vidu fokalne, intermitentne i progresivne ishemije nastale zbog oštećenja malih krvnih sudova i arteriola, što na kraju vodi obliteraciji njihovog lumena. Smatra se da tzv. miokardni Raynaudov fenomen sa vazospastičnim hipoksija/reperfuzija poremećajem oštećuje mikrocirkulaciju i dovodi do kontrakcione trakaste nekroze, što je indirektno dokazano i u ispitivanjima in vivo (116,120,130,131) Međutim, iako je ovo čest nalaz na patološkom supstratu, bolesnici često nemaju kliničke znake koronarne bolesti, ali imaju nepodnošenje napora zbog nemogućnosti miokarda da zadovolji potrebe za kiseonikom. Glavni problem prikazane hipoteze o miokardnom Raynaudovom fenomenu predstavlja izvesna kontradiktornost rezultata dobijenih ispitivanjem vazodilatatornog odgovora koronarne rezerve tokom lečenja bolesnika sa SSc. Nađeni su znaci značajnog poboljšanja u vidu smanjenja perfuzionih defekata tokom primene vazodilatatora (126), ali je daljim ispitivanjima pri maksimalnim farmakološkim dozama ovih lekova koronarna rezerva ostala značajno manja u odnosu na rezultate u kontrolnoj grupi (127,128). Hipoteza o vazospazmu koronarnih arteriola smatra se mnogo relevantnijom u ranom, prekliničkom stadijumu oštećenja miokarda, dok pojačano nakupljanje kolagena i trajno oštećenje koronarne kapilarne mreže predstavlja dominantniji i značajniji poremećaj u daljem toku bolesti (129).

Sistolna ili dijastolna disfunkcija leve komore (LK) može otpočeti mnogo godina pre nego što postane klinički evidentna (132). Systolna disfunkcija je manje uobičajena od dijastolne disfunkcije (133,134). U jednoj studiji je nađena sistolna disfunkcija čak i kod bolesnika sa normalnom ejectionom frakcijom (EF) (135). Dijastolna disfunkcija je predmet brojnih studija u SSc zbog pretpostavke da ona odražava fibrozu miokarda. Prevalencija

dijastolne disfunkcije kod SSc, merena konvencionalnom Dopler ehokardiografijom je 20-40% (133), a sa tkivnim Doplerom čak 60% (136,137), ali postoje i studije gde nisu bile razlike u dijastolnoj disfunkciji između bolesnika i kontrola, posebno nakon uzimanja i drugih faktora u obzir (138,139). Iako se dijastolna disfunkcija može detektovati na više ehokardiografskih načina, Lee i saradnici su pokazali da je odnos E / e' bio osetljiviji od odnosa E / A kod bolesnika sa SSc (140). Sistolna i / ili dijastolna funkcija desne komore (DK) je takođe narušena u SSc (141,142) i može se javiti nezavisno od PAH ili disfunkcije LK (143,144).

Ispitivanje valvularnih oštećenja u SSc nije bilo predmet istraživanja u mnogo studija. U autopsijskim studijama uočene su skraćene chordae tendineae mitralne valvule, kao i mitralne i trikuspidne vegetacije (150). Kazzam i saradnici su ispitivali 30 bolesnika i 30 kontrola i pronašli mitralnu regurgitaciju kod 67% bolesnika u odnosu na 15% koliko je pronađeno kod kontrola (151). U studiji u kojoj su poređeni bolesnici sa SSc, miozitisom, sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i kontrole, bolesnici sa SSc-om su imali najveću učestalost mitralne i / ili aortne regurgitacije, tj. 10% kod SSc u odnosu na 1.7% u SLE i 0% kod pacijenata sa miozitisom i kontrolama (152). Perikarditis prevladava kod 30-75% bolesnika, ali je često asimptomatski (132).

Zahvatanje srca se često javlja u SSc, pri čemu ispitivanja ne bi trebalo da budu usmerena samo na otkrivanje plućne arterijske hipertenzije. Nove dijagnostičke metode kao što su magnetna rezonanca i ehokardiografska merenja strain rate-a pokazale su se kao osetljivije metode od konvencionalne ehokardiografije (147,149). Međutim, ove metode je moguće primenjivati u istraživačke svrhe, za šta ih treba primenjivati sa visokom preporukom, ali mora se priznati da se one ne mogu još uvek preporučiti za standardnu kliničku praksu. Tkivni Dopler se pojavio u poslednjih nekoliko godina kao značajan indikator kontraktilnosti leve i desne komore, kao i punjenja LK, zbog čega ga treba uvrstiti u redovnu proceduru praćenja bolesnika sa SSc.

Smatra se da su aritmije i poremećaji provođenja rezultat fibroze sprovdnog sistema (153,154) i fibroze miokarda (155). Najčešći klinički simptomi su dispneja, palpitacije, sinkopa, ali se takođe može desiti i iznenadna smrt (156). Međutim, često se kasni sa dijagnozom autonomne disfunkcije zbog diskrepance u pojavi kliničkih manifestacija i aktuelnog oštećenja. Zbog toga je rano otkrivanje, radi postizanja optimalnog lečenja i uvođenja preventivnih mera, veoma značajno. U EUSTAR-ovoj bazi podataka, 26% smrtnih slučajeva je posledica srčanih oboljenja, a oko polovina njih je nastalo zbog malignih aritmija (22). U jednoj drugoj studiji srčane aritmije su bile jedan od sedam prediktivnih faktora

mortaliteta, sa odnosom rizika (HR) od 2.8 (157). U studiji Ferrija i saradnika, ventrikularne aritmije su pronađene kod 90% bolesnika pomoću 24-časovnog Holter EKG-a, ali nisu bile u korelaciji sa kliničkim simptomima ili znacima bolesti. Ventrikularne aritmije su bile češće kod bolesnika sa ehokardiografskim abnormalnostima (158). Velika opservaciona studija pokazala je da su teške srčane aritmije sa lošim ishodom znatno češće kod bolesnika sa istovremenim zahvatanjem i oštećenjem skeletnih i srčanog mišića (125). Neke studije pokazale su i da su oštećenja varijabiliteta i turbulentnosti srčane frekvencije parametri disfunkcije autonomnog nervnog sistema (ANS) (159), kao i da su udruženi sa oštećenjem organa (pluća, bubrezi). Varijabilnost srčane frekvencije (HRV- engl. heart rate variability) koja odražava i simpatičku i parasimpatičku aktivnost ANS korišćena je za neinvazivnu procenu srčanog autonomnog nervnog sistema u većini ovih studija (160-162).

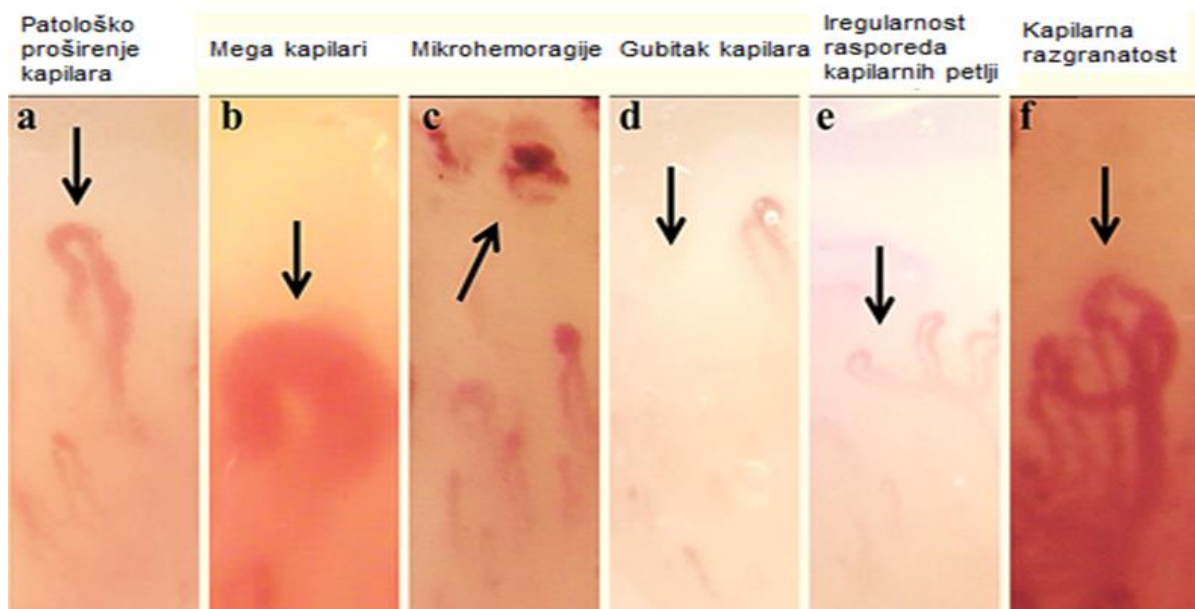
1.1.4.2. Pokazatelji oštećenja periferne mikrocirkulacije

Kod oko 40-50% bolesnika sa sistemskom sklerozom dolazi do razvoja digitalnih ulceracija (DU) obično u prvih 5 godina od nastanka bolesti. Digitalne ulceracije lokalizovane na jagodicama prstiju mogu da ostave karakteristične ožiljke (engl. pitting scar) koji se mogu videti kod 15-30% bolesnika i čije zarastanje traje prosečno 3-15 meseci (163), ali se mogu komplikovati gangrenom i amputacijom (164,165). Digitalne ulceracije se takođe mogu videti i na dorzalnom delu ruke u predelu zglobova, ali se smatra da su one više povezane sa mehaničkim oštećenjima zbog zatezanja kože i kontraktura. Digitalne ulceracije su povezane sa smanjenom kapilarnom gustinom i nalazima na kapilaroskopiji kod koje se koristi u dva različita sistema ocenjivanja za predviđanje budućih digitalnih ulkusa (166,167).

Normalna morfologija kapilara ima nekoliko zajedničkih karakteristika. Prvo, prečnik normalnih kapilarnih petlji je manji od 20 μm , ali on može biti i veći od 20 μm u nekim petljama kod zdravih osoba. Međutim, otkrivanje čak i jedne petlje sa porastom prečnika većim od 50 μm treba smatrati potencijalnim markerom mikroangiopatije, Drugo, kapilari su raspoređeni uzdužnom osovinom koja se prostire paralelno sa površinom kože. U 1 dužnom milimetru ruba nokatne ploče smešteno je normalno 9-11 kapilarnih petlji.

Novi klasifikacioni kriterijumi iz 2013.g prvi put uvrštavaju patološki nalaz kapilara duž ruba nokatne ploče u nezavisni kriterijum, a samim tim i kapilaroskopiju. Takav patološki nalaz podrazumeva prisustvo proširenih kapilarnih petlji sa ili bez gubitka kapilara i mikrohemoragije, i on je prisutan u preko 90% obolelih. Rangiranje oštećenja kapilara duž

nokatne ploče vrši se na osnovu dve klasifikacije prema Mauriciju Kutolu na rane, aktivne i kasne, i prema Hildegard Marik od 0 do III stepena oštećenja (168,169). Jedan od novijih validiranih scoring sistema koji je uveden je kvantitativni i semi-kvantitativni model ocenjivanje sklerodermnih promena ruba nokatne ploče (170,171). U vršenju celokupne procene kapilaroskopskog nalaza koriste se sledeći kapilaroskopski parametri: prisustvo proširenih i džinovskih (mega) kapilara, mikrohemoragije, gubitak kapilara, iregularnost kapilarnog niza i kapilarna grananja. Ovih 6 parametara je definisano na sledeći način: (a) patološko uvećanje kapilara (slika 4a) definisano je kao povećanje dijametra kapilara (homogeno ili nepravilno) $> 20 \mu\text{m}$; (b) mega kapilari (slika 4b) kao homogeno uvećanje prečnika kapilarne petlje $> 50 \mu\text{m}$; (c) mikrohemoragije (slika 4c) kao tamni tačkasti depoziti hemosiderina; (d) gubitak kapilara (slika 4d) kao smanjen broj kapilarnih petlji u odnosu na normalne vrednosti (< 9 kapilara/mm); (e) iregularan raspored kapilarnog niza (Slika 4e) koji se posmatra kao nepravilna kapilarna distribucija i orijentacija uz heterogenost u obliku petlji; i (f) različiti morfološki oblici (slika 4f), kao što razgranati, žbunasti, izvijugani i izukrštni kapilari koje često mogu poticati iz jedne kapilarne petlje normalne veličine.



Slika 4. Šest kapilaroskopskih parametara za procenu oštećenja kapilarnog niza duž ruba nokatne ploče prstiju šaka (Preuzeto i modifikovano prema Kubu i Tanaki Inflammation and Regeneration 2016; 36:5)

Najraniju fazu mikroangiopatije karakteriše pojava patološki proširenih i mega kapilara. Istovremene mikrohemoragije nastaju kao posledica oštećenja zidova i pojačane propustljivosti kapilara. Nakon toga, kapilarne petlje se postepeno menjaju i svi kapilari postaju neravnomerno uvećani uz evidentan gubitak kapilara. U uznapredovaloj fazi mikroangiopatije nestaju i mega kapilari i mikrohemoragije, a neoangiogeneza sa razgranatim kapilarnim petljama izaziva deorganizaciju kapilarnog niza (172). Sklerodermne promene kapilarnog niza, naročito gubitak kapilara, povezan je sa težinom bolesti (173), PAH (174), digitalnim ulceracijama (175), težinom digitalne ishemije i ACA (176). Procena kapilarnog oštećenja i promene u morfologiji kapilarnog niza postale su veoma važne, jer je izvesno da mogu da budu jedna od mere ishoda tokom primene novih terapijskih modaliteta u lečenju bolesnika sa sistemskom sklerozom.

Pored pojave DU i PAH, kao odraz teškog mikrovaskularnog oštećenja dolazi do pojave tzv. "sklerodermijske renalne krize" (SRK), koja se karakteriše iznenadnim porastom krvnog pritiska, glavoboljom, vizuelnim poremećajima, srčanom insuficijencijom, perikardnim izlivom, hemolitičkom anemijom i trombocitopenijom (177). SRK ne mora biti uvek praćena porastom krvnog pritiska, zbog čega se razlikuju dva tipa SRK: hipertenzivna i normotenzivna. Oštećenje i fibroza arteriola bubrega manifestuje se smanjenom glomerularnom filtracijom, smanjenim klirensom kreatinina, povišenom azotemijom i proteinurijom. Smanjeni renalni protok dovodi do povećanog oslobađanja renina i stvaranja angiotenzina II, koji pojačava ishemiju korteksa, što se klinički ispoljava hipertenzivnim krizama sa daljim povećanjem brzo napredujuće bubrežne slabosti, anemije i trombocitopenije zbog mikroangiopatijske hemolize. Otkriće i uvođenje ACE-inhibitora smanjilo je mortalitet od SRK sa 76% na 17%. Najveći rizik da razviju oštećenje bubrega imaju bolesnici sa difuznim oblikom SSc i antitelima na RNA-polimerazu III, kao i prethodno lečenje kortikosteroidima u dozi većoj od 15 mg prednisona dnevno (178,179).

2. CILJEVI ISPITIVANJA

Srčane manifestacije u sistemskoj sklerozi, kao i plućne, mogu dovesti do brze progresije bolesti i potencijalno letalnog ishoda kod određenog broja bolesnika, zbog čega je neophodno prepoznati rane znake ovih manifestacija. Stoga su naši ciljevi ovog istraživanja bili:

- da se otkriju najčešće promene na srcu kod bolesnika sa sistemskom sklerozom
- proceniti da li i na koji način sistemski skleroza dovodi do promene mehanike miokarda
- ispitati da li sistemski skleroza utiče na autonomski nervni sistem obolelih
- proceniti ulogu standardne 2D ehokardiografije i novih 2D speckle tracking ehokardiografskih metoda kod asimptomatskih bolesnika sa sistemskom sklerozom u ranom otkrivanju miokardnog remodelovanja
- analizirati međusobni odnos parametara miokardne disfunkcije i varijabilnosti srčane frekvencije, kao i njihov odnos sa ostalim parametrima oštećenja organa

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Tip studije

Ispitivanje predstavlja prospektivnu studiju preseka u kojem je prevashodno ispitivan uticaj sistemske skleroze na građu i funkciju srca kod obolelih, kao i njen uticaj na druge kliničke pokazatelje oštećenja kod obolelih. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za reumatologiju, Etičkog odbora KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje” i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Studija je sprovedena na Institutu za reumatologiju i Klinici za internu medicinu KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje” od 2015. do 2017.godine.

3.2. Izbor ispitanika

U ovom istraživanju ukupno je učestvovalo 45 bolesnika sa dijagnozom sistemske skleroze, oba pola, između 18 i 65 godina starosti, koji su ispunjavali kriterijume Američkog reumatološkog udruženja (ACR), lečeni u Institutu za reumatologiju u Beogradu, i 30 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu grupu.

3.2.1. Kriterijumi za uključenje bolesnika u ispitivanje

Opšti uslov za uključenje bolesnika u ispitivanje je bio da ispunjavaju ACR kriterijume za klasifikaciju (dijagnozu) sistemske skleroze u trajanju ne dužem od 10 godina. Kontrolnu grupu zdravih ispitanika su činile osobe bez faktora fizika koji bi uticali na izmenu miokarda i srčanih struktura i bez prisustva sistemske bolesti vezivnog tkiva.

3.2.2. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz ispitivanja

U ispitivanje nisu uključivani bolesnici koji imaju neko drugo sistemsko i zapaljensko reumatsko oboljenje, kao i bolesnici sa uznapredovalim stadijumima sistemske skleroze, bolesnici sa urođenim srčanim manama niti pridruženim valvularnim manama druge etiologije, bolesnici sa udruženim drugim oboljenjima koja dovodi do plućne hipertenzije kao što je astma ili obstruktivna bolest pluća, bolesnici sa implantiranim predvodnikom srčanog

ritma pejs-mejkerom (engl. *pace maker*), bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom, oni kod kojih je ejskciona frakcija (EF) manja od 50%, bolesnici sa ishemijskom bolesti srca, oni koji su imali cerebrovaskularno oboljenje, bolesnici sa cirozom jetre, malignim oboljenjem, bubrežnom insuficijencijom, dijabetesom i izrazito gojazni sa indeksom telesne mase preko 35kg/m² (engl. *body mass index*-BMI)

3.3. Protokol ispitivanja

3.3.1. Metodologija ocene stepena zahvaćenosti kože sklerodermnim promenama

Nakon prikupljanja osnovnih demografskih podataka kod svih bolesnika je tokom kliničkog pregleda ocenjen stepen zahvaćenosti kože sklerodermnim promenama i njihova lokalizacija, modifikovanom Rodnanovom metodom, kao ocena ukupne zahvaćenosti kože tela sklerodermnim promenama (mRSS-engl. modified Rodnan skin score) (70). Sama metoda obuhvata ispitivanje 17 anatomskih regiona, sa ocenom debljine kože od 0 do 3 (0 = neizmenjena koža, 1 = blago zadebljana, ali se nabira, 2 = zadebljana i teže se nabira, 3 = izrazito zadebljana i ne nabira se). Ovim pregledom ispituje se koža lica (zigomatični regioni), prednja strana grudnog koša (isključujući dojke), prednji trbušni zid, pojedinačno levo i desno: spoljna strana nadlaktica, ekstenzorna strana podlaktica, dorzumi šaka, prsti (dorzalni predeo proksimalnih i srednjih falangi), prednja strana natkolenica, prednja strana potkolenica, dorzumi stopala. Ukupna ocena dobija se sabiranjem vrednosti svih 17 ispitivanih područja i maksimalno iznosi 51 (72).

3.3.2. Pokazatelji oštećenja pojedinih organa, organskih sistema i aktivnosti bolesti kod ispitivanih bolesnika sa sistemskom sklerozom

Kod svih bolesnika su potom prikupljene odgovarajuće laboratorijske analize (sedimentacija eritrocita, krvna slika, standardna biohemija, komponente komplemента), kao i prisustvo specifičnih autoantitela: antinukleusna antitela (ANA), anticentromerna antitela (ACA) i anti-Scl 70 (ATA) antitela.

Ispitivanje plućne funkcije i difuzijski kapacitet određivani su u Kabinetu za funkcionalnu dijagnostiku pluća Kliničkog Centra Srbije, na osnovu vrednosti transfer faktora za ugljen-monoksid (DLco) i koeficijenta difuzije (DLco/VA) izraženih u

mmol/kPa/min i merenih tehnikom jednog udaha u sedećem položaju. Tom prilikom mereni su i vitalni statički i dinamički plućni volumeni (forsirani vitalni kapacitet /FVC/, vitalni kapacitet /VC/, forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi /FEV1/), na osnovu kojih je procenjivano prisustvo restriktivnog tipa insuficijencije plućne ventilacije (ukoliko su dobijene vrednosti bile manje od 80% od standardne vrednosti za tu osobu). Dobijene vrednosti DLco i DLco/VA smatrane su normalnim, ako su bile veće od 80% od procenjene standardne vrednosti za tu osobu (94, 180).

3.3.2.1. Procena oštećenja periferne mikrocirkulacije kapilaroskopskim pregledom

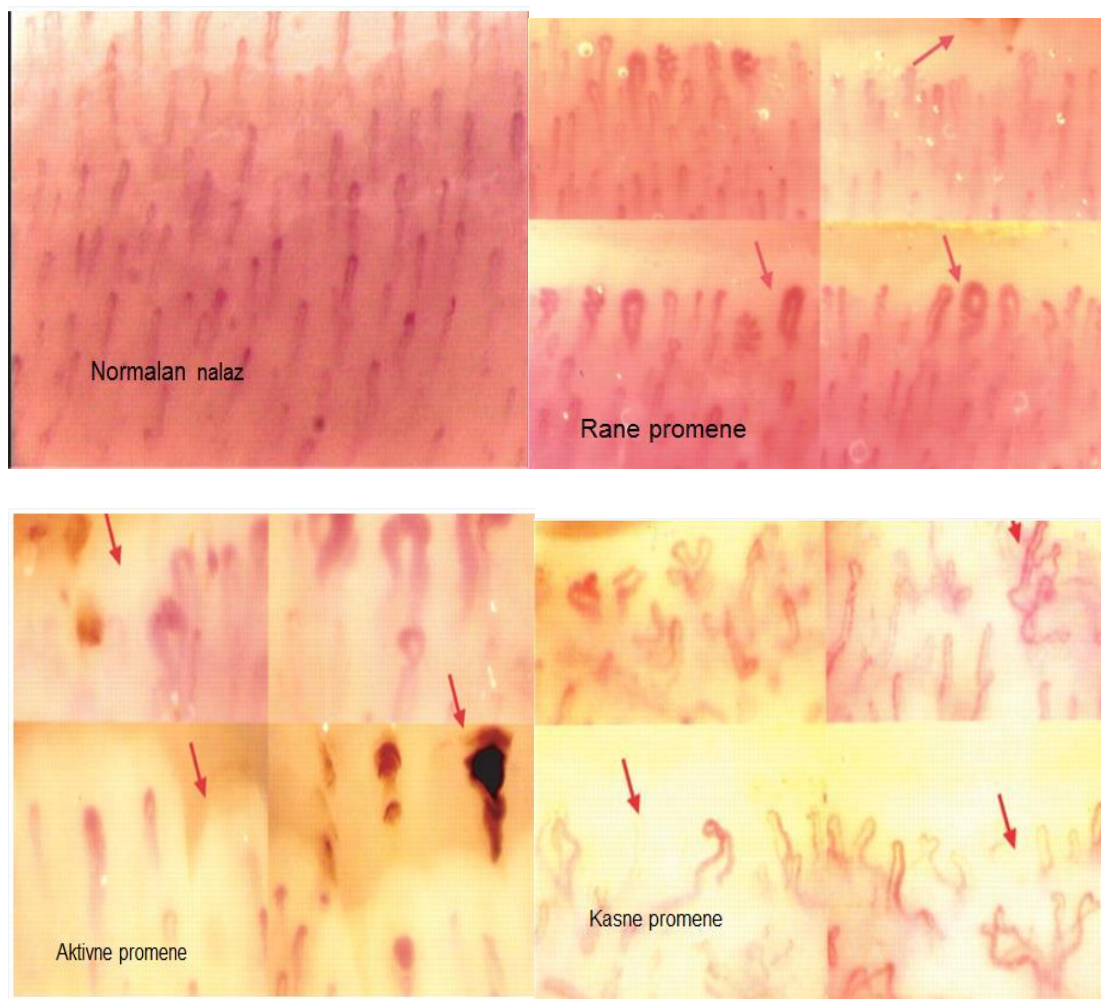
Prilikom objektivnog pregleda, pored zapažanja ranica na jagodicama prstiju i telangiektazija, kod svih bolesnika stepen oštećenja mikrocirkulacije ocenjen je i kapilaroskopskim pregledom. Kapilaroskopski pregledi su obavljani u prostoriji sa optimalnim mikroklimatskim uslovima u zoni komfora. Pre pregleda bolesnici kojima je rađena kapilaroskopija proveli su najmanje 15 minuta u istim mikroklimatskim uslovima u kojima je obavljen pregled. U toku pregleda ruka bolesnika na kojoj se gledaju kapilarne petlje nalazi u položaju pronacije približno u nivou srca. Kapilari ruba nokatnih ploča prstiju šaka pregledani su uz pomoć stereomikroskopa Laica, sa osnovnim uvećanjem od 50-200x. Jedan od okulara je opremljen mernom skalom pomoću koje se mere dimenzije kapilarnih petlji i polja bez kapilara. Rub nokatne ploče osvetljen je hladnim svetlom, koje je usmeravano pod uglom od 45 stepeni iz izvora kroz dva optička vlakna. Pri posmatranju, na rub nokatne ploče stavljana je jedna do dve kapi parafinskog ulja. Na osnovu morfoloških i reoloških obeležja kapilarnih petlji svi tipovi kapilaroskopskih promena svrstavani su i rangirani prema klasifikaciji Hildegard Marik (Hildegard Maricq) od 0 do III stepena oštećenja, kao i prema klasifikaciji Mauricija Kutole (Maurizio Cutolo) kao rane, aktivne i kasne promene (168,169).

Promene **tipa 0** predstavljale su normalan nalaz, **tip I** = nespecifične promene koje se viđaju u većini sistemskih bolesti, a veoma retko i kod zdravih osoba, **tip II** = sklerodermni oblik promena sa proširenim kapilarima bez prisustva velikih avaskularnih polja, a **tip III** = sklerodermni oblik promena sa izrazito proširenim kapilarima uz značajan gubitak kapilara i velika avaskularna polja.

Rani tip promena odlikuje prisutvo nekoliko proširenih kapilarnih petlji (do 4), nekoliko mikrohemoragija, relativno dobro očuvan kapilarni raspored, bez avaskularnih polja.

Aktivni tip promena odlikuje prisustvo većeg broja uvećanih kapilarnih petlji i megakapilara (>6), češće mikrohemoragije, blagi do umereni gubitak kapilara (mala i srednja avaskularna polja) i blago do umereno neravilan raspored petlji.

Kasni tip promena odlikuje mali broj nepravilno proširenih kapilarnih petlji, retki megakapilari (<4) i odsustvo mikrohemoragija, velika avaskularna polja, polja sa velikim kapilarnim gubitkom tzv. „polja pustinje“, iregularan raspored petlji sa različitim morfološkim oblicima grananja i bizarnim izgledom (Slika 5)



Slika 5. Morfologija normalnog nalaza i sklerodermnih promena na kapilaroskopiji

Semi-kvantitativna skala (ocena od 0-3) podrazumeva ocenjivanje svakog od 6 patoloških parametara (0 = nema promena, 1 = manje od 33% kapilarnih promena, 2 = 33-66% kapilarnih promena, 3 = više od 66% kapilarnih promena po dužnom mm). Računa se srednja vrednost ocene za svaki parametar na osnovu analize najmanje 2 mm u sredini ruba nokatne ploče svakog prsta.

Tabela 3. Tipovi sklerodermnih kapilaroskopskih promena

<i>Rani</i>	<i>Aktivni</i>	<i>Kasni</i>
Megakapilari <33%	Megakapilari >33%	Megakapilari <33%
mikrohemoragije <33%	mikrohemoragije >33%	mikrohemoragije-odsutne
odsustvo polja bez kapilara	gubitak kapilara <66%	gubitak kapilara >66%
odsustvo iregularnog niza	iregularni niz <66%	iregularni niz > 66%
odsustvo grananja	grananja petlji <33%	grananja petlji >66%

3.3.2.2. Ehokardiografsko ispitivanje

Svim ispitanicima uključenim u istraživanje urađen je kompletan dvodimenzionalni ehokardiografski pregled, koji je uključio procenu miokardne mehanike, i 24-h Holter EKG. Ispitivanje je urađeno na ehokardiografskom aparatu Vivid 7 (GE Vingmed, Horten, Norway) u okviru Odseka neinvazivne kardiološke dijagnostike, Klinike za Internu medicinu KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje".

Ehokardiografskim pregledom određivane su dimenzije i volumen komora i pretkomora, ispitivana je sistolna i dijastolna funkcija leve i desne komore upotrebom pulsog i tkivnog Dopplera, a mehanika miokarda je procenjivana spekl treking (engl. speckle tracking) metodom. Snimana su tri konsektivna srčana ciklusa, digitalno memorisana za analizu.

3.3.2.2.1. Dvodimenzionalni (2D) parametri strukture leve komore i pretkomore

Dijametri leve komore na kraju dijastole (LKEDD) i na kraju sistole (LKESD), debljina zadnjeg zida leve komore (ZZ) i intraventrikularnog septuma u sistoli i dijastoli (IVS) mereni su M-mod tehnikom iz uzdužnog levog parasternalnog preseka prema važećim preporukama, a volumeni leve komore na kraju dijastole i na kraju sistole određivani su pomoću modifikovanog Simpsonovog metoda diskova, uzimajući u obzir i površinu tela (BSA). Relativna debljina zida (RWT) izračunata je kao količnik dvostruke debljine slobodnog zida leve komore i njenog end-dijastolnog dijametra ($(2 \times ZZ) / \text{LKEDD}$). Indeks mase leve komore (LKMI) je dobijen iz odnosa mase leve komore, izračunate preko formule preporučene od Američkog društva za ehokardiografiju (ASE): $0.8 (1.04 ([\text{LKEED} + \text{ZZ} + \text{IVS}]^3 - [\text{LKEED}]^3)) + 0,6 \text{ g}$ i nakon toga indeksirane površinom tela. Dijametar leve pretkomore (LP) i volume leve pretkomore (LPV) su izračunati u apikalnom preseku četiri i dve šupljine na kraju ventrikularne sistole metodom Biplane Area Length, ejekciona frakcija EF (EF) prema Teicholzovoj metodi, a frakciono skraćenje (FS) prema formuli: $\text{FS} = [(\text{LKEED} - \text{LKESD}) / \text{LKEED}] \times 100$ (181).

3.3.2.2.2. Dvodimenzionalni (2D) parametri funkcije leve komore i pretkomore pomoću konvencionalnog i tkivnog Dopplera

Merenje transmitralnog protoka pomoću pulsno Dopplera je dobijeno u preseku četiri šupljine prema važećim smernicama (182). Određivani su parametri mitralnog protoka: maksimalne brzine transmitralnog protoka u ranoj dijastoli tokom brze faze dijastolnog punjenja leve komore (E talas), maksimalne brzine protoka u kasnoj dijastoli tokom atrijalne kontrakcije (A talas) i njihov odnos (E/A), deceleracijsko vreme rane dijastolne brzine protoka (DT) i vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT), vreme od zatvaranja aortne do otvaranja mitralne valvule.

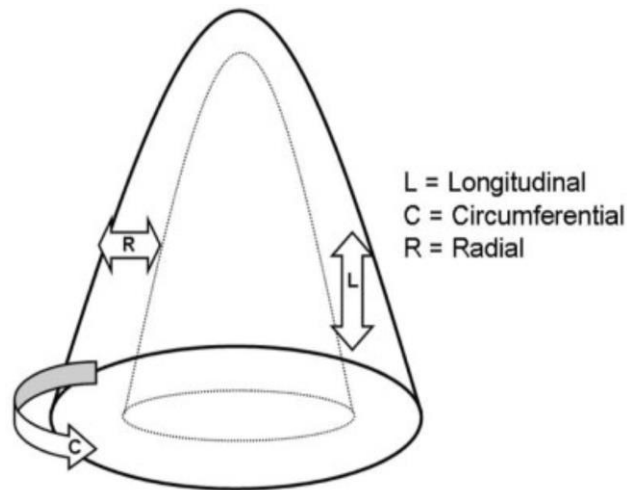
Tkivnim Dopplerom je procenjivana brzina kretanja septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa. Zapreminski uzorak tkivnog Dopplera je postavljan uz septalni i lateralni segment mitralnog anulusa, u apikalnom predelu četiri šupljine tokom rane dijastole. Na taj način je dobijana brzina u sistoli (s'), brzina u ranoj i kasnoj dijastoli (e' i a'), a zatim je izračunat srednji e' kao prosek septalnog i lateralnog e' . S obzirom da su ranije dobijene

brzine pulsним Dopplerom, izračunat je odnos maksimalne brzine protoka preko mitralnog ušća tokom rane dijastole dobijene pulsним Dopplerom (E) i prosečne brzine septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli dobijene tkivnim Dopplerom (e') za svakog ispitanika (E/e'). Ejekciono vreme (ET) je određivano kao interval između početka i kraja ejekcionog perioda. Izovolumetrijsko kontrakciono vreme (IVCT) je mereno kao period od završetka s' talasa do početka s' talasa i izovolumetrijsko relaksaciono vreme (IVRT) koje je mereno od kraja s' talasa do početka narednog e' talasa. Merenja pulsним i tkivnim Dopplerom su vršena prema važećim preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (182).

Svi ispitanici su klasifikovani u tri grupe na osnovu odnosa mitralnog E / A, vremena deceleracije (DT) i E / e' odnosa: normalan odnos (E / A > 1, DT < 240 ms, E / e' < 15); izmenjeni oblik relaksacije (E / A < 1, DT > 240 ms, E / e' < 15); pseudo-normalni oblik punjenja (E / A 1 - 1,5, DT 140 - 200 ms, E / e' > 15); restriktivni oblik punjenja (E / A > 1,5, DT < 140 ms, E / e' > 15). Normalan pritisak punjenja u LK kada je odnos E / e' ≤ 8; prelazna (siva) zona kada je odnos 8 < E / e' ≤ 15 i konačno visok pritisak punjenja LK kada je E / e' > 15.

3.3.2.2.3. Dvodimenzionalna strain analiza leve komore

Dvodimenzionalna strain analiza je dobijena nakon snimanja tri uzastopna srčana ciklusa u sva tri apikalna preseka. Za analizu je korišten komercijalni softver EchoPAC 201, GE-Healthcare, Horten, Norveška, Frame rate se nalazio u rasponu od 50 do 70 Hz. Iz svakog od tri apikalna preseka leve komore (2-, 3- i 4-šupljine) dobijeno je po 6 krivih koji odgovaraju različitim segmentima leve komore (ukupno 18 segmenata). Potom je za svaki apikalni presek dobijena vrednost longitudinalnog straina, da bi konačna vrednost globalnog longitudinalnog straina leve komore, koja je bila korištena u daljoj analizi, dobijena kao aritmetička vrednost ove poslednje tri. Slično, cirkumferentni i radijalni sistolni strain u poprečnom preseku na papilarnom nivou su dobijeni kao srednja vrednost krivih iz ukupno 6 segmenata leve komore (181).



Slika 6. Šematski prikaz 3 ortogonalna pravca straina merena pomoću 2-dimenzionalne speckle tracking analize. Longitudinalni strain procenjuje skraćivanje / produženje miokardnog zida. Radijalni strain ocenjuje zadebljanje i istanjenje miokardnog zida. Cirkumferentni strain procenjuje skraćivanje / izduživanje duž zakrivljenosti leve komore.

3.3.2.2.4. Dvodimenzionalni (2D) parametri strukture desne komore i pretkomore

Dijametar desne komore (DK) je meren iz apikalnog preseka četiri šupljine na bazi DK, dok je debljina DK dobijena iz subkostalnog preseka (183).

3.3.2.2.5. Dvodimenzionalni (2D) parametri funkcije desne komore i pretkomore pomoću konvencionalnog i tkivnog Dopplera

Merenje brzine trikuspidnog protoka pomoći pulsog Dopplera je dobijeno iz apikalnog preseka četiri šupljine, na kraju izdisaja tokom mirnog disanja, u cilju određivanja maksimalne brzine protoka tokom rane dijastole (E_t). Merenje tkivnim Dopplerom je korišćeno za dobijanje brzina u desnoj komori, iz apikalnog preseka četiri šupljine, neposredno iznad lateralnog segmenta trikuspidnog ušća tokom rane dijastole ($e' t$) i sistole ($s t$), nakon čega je procenjivan trikuspidni odnos $E/e' t$ (183).

Sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK) je procenjivan kod bolesnika kod kojih je nađena trikuspidna regurgitacija. Merenje je vršeno prema aktuelnim smernicama, pri čemu

je korištena formula: $SPDK = (TR \text{ brzina})^2 + DP \text{ pritisak}$. Desna pretkomora je određivana preko dijametra donje šuplje vene koji se menja tokom ciklusa disanja. Dijametar donje šuplje vene manji od 2.1 cm koji kolabira na pritisak za više od 50 % ukazuje na normalan pritisak u desnoj pretkomori od 3mmHg (normalni opseg 0-5mmHg), dok dijametar veći od 2.1 cm koji kolabira za manje od 50% ukazuje na povišen pritisak od 15mmHg (opseg 10-20mmHg) (183).

3.3.2.2.6. Dvodimenzionalna analiza straina desne komore

Globalni longitudinalni strain je procenjivan primenom tehnike 2D spekl trekinga, putem istog softwera kao i za levu komoru. Dobijene su vrednosti za 3 segmenta interventrukularnog septuma i 3 segmenta slobodnog zida desne komore (proksimalni, medijalni i apikalni segment za svaki zid). Globalni longitudinalni strain je izračunat kao prosečna vrednost svih 6 segmenata.

3.3.2.3. 24-časovni Holter elektrokardiogram

Merenje varijabilnosti srčane frekvencije je vršeno putem trokanalnog digitalnog Schiller Microvit MT-101 24- časovnog EKG monitoring sistema (Schiller AG, Switzerland) i analizirano putem softwera sa minimalnim vremenom snimanja od 18 sati (nakon isključenja nesinusnih srčanih siklusa). U linearne metode analize HRV ubrajaju se metode vremenskog domena i metode frekvencijskog domena. Mereni su sledeći parametri: SDNN je definisana kao standardna devijacija svih normalnih RR intervala izražena u ms, SDANN koja odražava dugoročnu varijabilnost srčane frekvencije i zbog toga pretežno simpatičku aktivnost, je definisana kao standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih RR interval, RMSSD je dobijen iz kvadratnog korena srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR intervala (184), PNN50 je procentualni udeo sukcesivnih RR intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju NN intervala. Metode analize frekvencijskog domena podrazumevaju najpre određivanje frekvencijskih opsega i zatim brojanje RR intervala koji se poklapaju sa određenim opsegom. Zatim je analizirana snaga spektra HRV na osnovu 4 standardne oblasti frekvencija tokom 24 sata. Određena je spektralna snaga u oblasti niskih frekvencija (low frequency – LF) u intervalu od 0,04 do 0,15 Hz i u oblasti visokih frekvencija (high frequency – HF) u intervalu od 0,15 do 0,4 Hz, ukupna snaga spektra (TP), a zatim i odnos LF/HF. Komponente spektralne analize izražene su ms².

3.3.3. Procena aktivnosti bolesti na osnovu indeksa aktivnosti EscSG

Pored navedenih metoda za procenu oštećenja organa i sistema, aktivnost bolesti procenjivana je i kompozitnim indeksom aktivnosti bolesti Evropske studijske grupe za sistemsku sklerozu (EscSG) (185). Procena aktivnosti bolesti, naročito u ranim stadijumima SSc je veoma važna, jer je u ovoj fazi bolesti potrebna agresivnija terapija. Merenje aktivnosti bolesti u SSc ima višestruki značaj. U opservacionim ispitivanjima mere se mogu koristiti za opisivanje i upoređivanje studijskih populacija i identifikovanje potencijalno reverzibilnih aspekata bolesti (186,187). Takođe se mogu koristiti kao merilo ishoda u kliničkim ispitivanjima novih terapijskih modaliteta. Na kraju, merenje aktivnosti bolesti u kliničkoj praksi pomaže u odluci da li primenjena terapija daje zadovoljavajuće rezultate ili je potrebna agresivnija terapija. Međutim, merenje aktivnosti bolesti u sistemske sklerozi je naročito teško, jer mnogi bolesnici, naročito oni sa ograničenim zahvatanjem kože, imaju indolentni tok bez jasnih znakova zapaljenja (188).

Indeks obuhvata 10 kriterijuma za bodovanje sa maksimalnim skorom od 10 poena. Kriterijumima je obuhvaćeno ispitivanje: sklerodernih promena, periferne mikrocirkulacije (prisustvo ranica na prstima), koštano-zglobnog sistema (prisustvo artritisa), parametara plućne funkcije (%DLco), kardiopulmonalnog statusa (prisustvo simptoma od strane ova dva organa), kao i parametara zapaljenja (ESR) i aktivnosti komplementa (C) (Tabela 4).

Tabela 4. Kompozitni indeks aktivnosti bolesti Evropske studijske grupe za sistemsku sklerozu

oblast	kriterijum	bodovi
koža	MRSS > 14	1.0
	sklerodem	0.5
	pogoršanje sklerodermije	2.0
cirkulacija	digitalne ulceracije	0.5
	vaskularno pogoršanje	0.5
zglobovi	artritis	0.5
srce / pluća	DLCO < 80%	0.5
	pogoršanje kardiopulmonalnih simptoma	2.0
laboratorija	ESR > 30	1.5
	hipokomplementemija	1.0
ukupni zbir		10.0

Vrednosti indeksa > 2.5 boda se smatraju aktivnom bolešću.

3.4. Statistička obrada podataka

Po završenom prikupljanju i obradi uzoraka, pristupilo se statističkoj obradi podataka. Svi podaci su obrađeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija). Nakon provere normalnosti distribucije, korišćeni su parametarski testovi (Student-ov t-test) za varijable sa normalnom distribucijom podataka, a neparametarski testovi (Mann-Whitney, χ^2 test) za varijable sa neparametarskom distribucijom podataka. Za ispitivanje povezanosti između ispitivanih pokazatelja korišćeni su parametarski i neparametarski testovi (Pirsonov ili Spirmanov koeficijent korelacije), u skladu sa distribucijama varijabli. Skoro svi HRV parametri, osim SDNN i SDANN, transformirani su prirodnim logaritmom, pre korišćenja t-testa ili linearnih regresija zbog njihove distribucije. Određivanje nezavisnih faktora, od više mogućih, vršeno je upotrebom multifaktorske linearne regresione analize. Nivo značajnosti za sve analize je bio <0.05 .

4. REZULTATI

4.1. Osnovne demografske karakteristike i opšti klinički parametri ispitivane populacije

Prosečna starost bolesnika iznosila je 56 ± 11 godina, od kojih je bila četrdesetjedna (91 %) žena i četiri (9%) muškarca, koji su lečeni u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Svi ispitanici su ispunjavali kriterijume Američkog reumatološkog udruženja (ACR) za sistemsku sklerozu.

Kontrolnu grupu zdravih ispitanika za procenu ehokardiografskih i Holter EKG parametara činilo je dvadesetosam žena (93%) i dva muškarca (7%), prosečne starosti 54 ± 9 godine, uparenih po polu i po starosti sa grupom bolesnika ($p=0.42$ za starost i $p=1.0$ za pol) (tabela 5).

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema polu

Pol	SSc		Kontrole	
	n	%	n	%
Ženski	41	91	28	93
Muški	4	9	2	7
Ukupno	45	100	30	100

SSc- sistemska skleroza

U trenutku ispitivanja trajanje sistemske skleroze kod obolelih je bilo u rasponu od 1 do 15 godina. Medijana trajanja SSc iznosila je 5 godina (tabela 6).

Tabela 6. Trajanje sistemske skleroze

	n	\bar{X}	SD	Med	Min	Max
Trajanje SSc (godine)	45	5.7	3.7	5	1	15

4.1.1. Pokazatelji oštećenja kože kod bolesnika sa SSc

Učestalost pojedinih oblika sistemske skleroze prema rasporedu kožnih promena i prosečne vrednosti modifikovanog Rodnanovog indeksa oštećenja kože prikazane su u tabeli 7. Devetnaest bolesnika (42.2%) imalo je difuzni, a dvadeset šest (57.8%) ograničeni oblik bolesti (tabela 7).

Tabela 7. Učestalost oblika bolesti i prosečne vrednosti Rodnanovog indeksa

Oblik bolesti	Apsolutna (relativna) učestalost
Difuzni oblik SSc	19 (42.2%)
Ograničeni oblik SSc	26 (57.8%)
Modifikovani Rodnanov indeks	$X \pm SD$ 16 \pm 7

4.1.2. Imunoserološke analize kod bolesnika sa SSc

Učestalost pozitivnih nalaza ukupnih antinukleusnih autoantitela, anticentromernih i anti-Scl 70 antitela kod bolesnika prikazane su u tabeli 8.

Tabela 8. Učestalost ANA i specifičnih autoantitela kod bolesnika

Nalaz	Apsolutna (relativna) učestalost
tANA	45 (100%)
ACA	21 (47%)
Anti-Scl 70	18 (40%)

tANA-ukupna antinukleusna antitela, ACA-anticentromerna antitela

Ukupno 6 (13%) bolesnika sa SSc su imali prisustvo nekih drugih nespecifičnih antinukleusnih antitela, kao što su anti-fibrilarinska ili anti-Pm/Scl antitela.

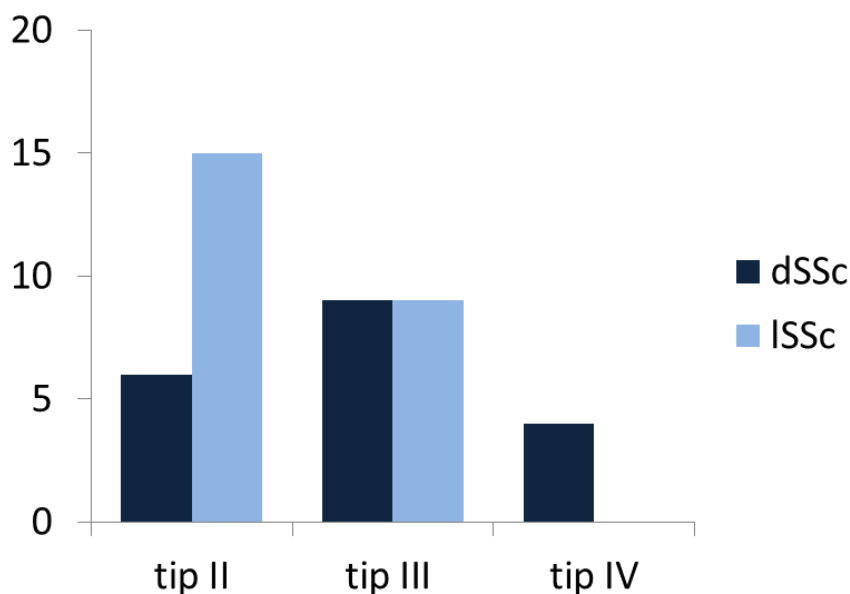
4.1.3. Kapilaroskopski nalazi kod bolesnika

Učestalost tipova kapilaroskopskih nalaza, odnosno podgrupa sa različitim stepenom mikroangiopatije u ispitivanoj grupi bolesnika, i digitalnih ulceracija prikazana je u tabeli 9.

Tabela 9. Učestalost kapilaroskopskih nalaza

Tip kapilaroskopskog nalaza	Apsolutna (relativna) učestalost
Tip I	0 (%)
Tip II	18 (40 %)
Tip III	23 (51.1%)
Tip IV	4 (8.9 %)
rani	2 (4.4 %)
aktivni	20 (44.4%)
kasni	23 (51.1%)
ulceracije	21 (46 %)

Najveći broj bolesnika 23 (51.1%) imao je III stepen oštećenja na kapilaroskopiji, odnosno kasni tip promena. Aktivni tip promena imalo je 20 (44.4%) bolesnika, dok je samo 2 (4.4%) bolesnika imalo rani tip promena. Najteži, IV stepen oštećenja, je viđen kod 4 (8.9%) obolelih (Tabela 9).



Grafikon 1. Analiza razlika u stepenu oštećenja periferne mikrocirkulacije između bolesnika

Analizom razlika u stepenu težine mikroangiopatije na kapilaroskopiji između bolesnika sa difuznim i limitiranim oblikom bolesti pokazano je da su bolesnici sa limitiranim oblikom bolesti imali značajno češće II stepen oštećenja, dok su bolesnici sa difuznim oblikom imali češće IV stepen oštećenja ($p=0.003$) (grafikon 1).

4.1.4. Pokazatelji oštećenja plućne funkcije

Prosečne vrednosti spirometrijskih pokazatelja i parametara difuzije za ugljen-monoksid i učestalost patoloških pokazatelja kod bolesnika sa SSc prikazana je u tabeli 10.

Tabela 10. Prosečne vrednosti i učestalosti spirometrijskih parametara i difuzije

Pokazatelji plućne funkcije (%)	$X \pm SD$	Patološke vrednosti plućnih parametara	Apsolutna (relativna) učestalost
FVC	99 ± 17	FVC < 80	9 (20%)
FEV 1	96 ± 17	FEV 1 < 80	11 (24.4 %)
DLco	70 ± 16	DLco < 80	31 (69 %)
Kco	75 ± 18	Kco < 80	28 (62.2 %)

FVC - forsirani vitalni kapacitete, FEV - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, DLco - transfer faktor za ugljen-monoksid, Kco - koeficijent difuzije

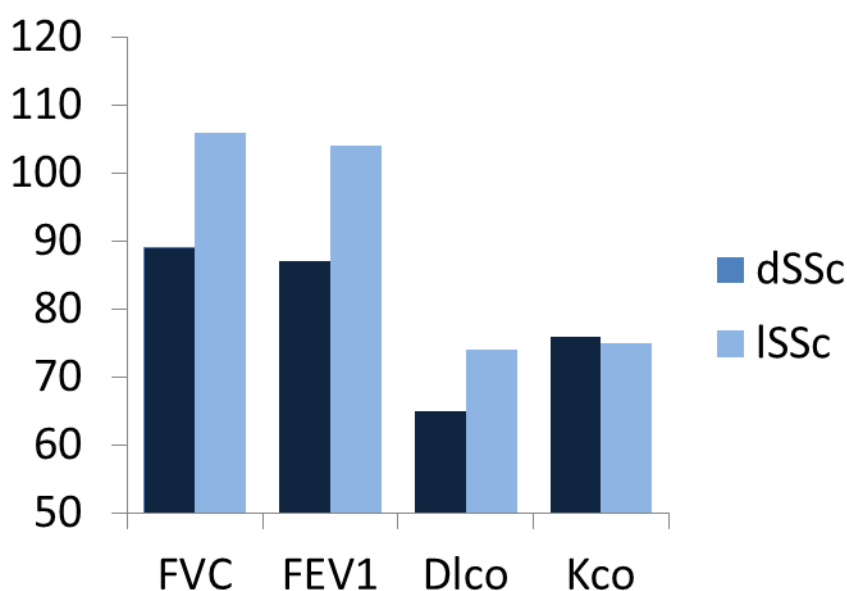
Kod 31 (69%) bolesnika nađeno je značajno smanjenje difuzijskog kapaciteta ispod 80 % od predviđenog, dok je kod 9 (20%) bolesnika uočen restriktivni tip ventilacije (tabela 10).

Tabela 11. Prosečne vrednosti parametara plućne funkcije između grupa bolesnika sa SSc

Pokazatelji plućne funkcije ($X \pm SD$)	dSSc	ISSc	<i>p</i>
FVC	89 ± 14	106 ± 16	0.001
FEV 1	87 ± 13	104 ± 14	0.001
DLco	65 ± 15	74 ± 16	0.090
Kco	76 ± 18	75 ± 18	0.790

dSSc – difuzni oblik sistemske skleroze, ISSc - ograničeni oblik sistemske skleroze, FVC - forsirani vitalni kapacitete, FEV - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, DLco - transfer faktor za ugljen-monoksid, Kco - koeficijent difuzije

Bolesnici sa difuznim oblikom bolesti imali su značajno niže prosečne vrednosti FVC i FEV1 u odnosu na bolesnike sa limitiranim oblikom bolesti, dok rezultati nisu pokazali značajnu razliku između parametara difuzije, mada su vrednosti transfer faktora za ugljen-monoksid bile niže u grupi bolesnika sa difuznim oblikom bolesti (tabela 11, grafikon 2)



Grafikon 2. Spirometrijski pokazatelji plućne funkcije između bolesnika sa difuznim i ograničenim oblikom bolesti

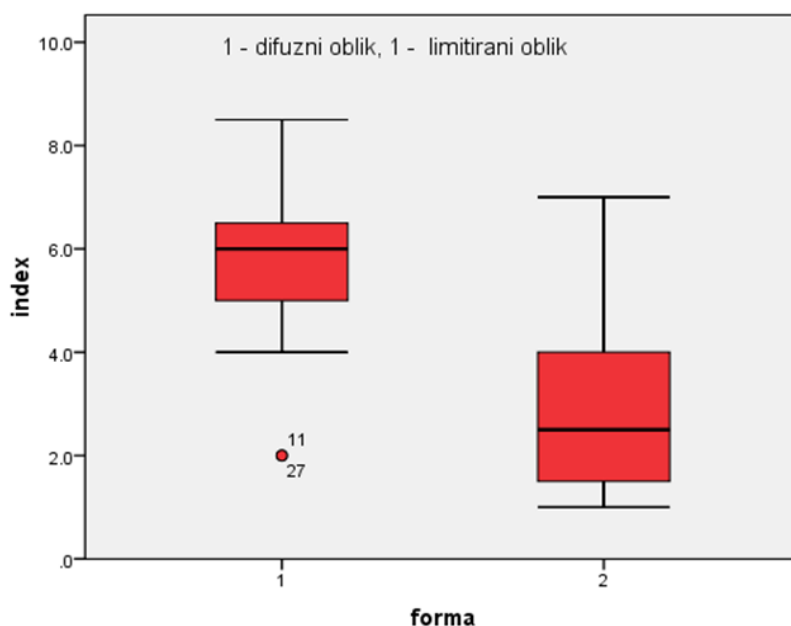
4.1.5. Indeks aktivnosti bolesti kod bolesnika sa SSc

Pokazatelji prosečne vrednosti indeksa aktivnosti bolesti i učestalosti stepena težine bolesti kod bolesnika (tabela 12).

Tabela 12. Učestalost stepena težine bolesti na osnovu indeksa aktivnosti

Indeks aktivnosti bolesti	$X \pm SD$
	4.12 ± 2.25
Apsolutna (relativna) učestalost	
0 – 2.5 /odsutan/	17 (39.5 %)
2.6 – 5 /nizak/	12 (27.9 %)
5.1 – 7.5 /umeren/	12 (27.9 %)
7.5 – 10 /visok/	2 (4.6 %)

Ukupno 26 (60.4%) bolesnika sa SSc je pokazivalo neki stepen aktivnosti bolesti, najčešće nizak (27.9%) i umeren (27.9%), dok je samo 4.6% imalo visoko aktivnu bolest prema kompozitnom indeksu (Tabela 12). Bolesnici se nisu razlikovali u učestalostima pojave ulceracija ($p=0.870$) i artritisa ($p=0.170$) u odnosu na oblik bolesti, dok je postojala statistička značajna razlika u vrednostima indeksa aktivnosti bolesti (Grafikon 3), tako što su bolesnici sa difuznim oblikom imali viši indeks aktivnosti u odnosu na bolesnike sa limitiranim oblikom (5.68 ± 1.7 vs. 2.81 ± 1.6 , $\rho < 0.001$).



Grafikon 3. Razlike u vrednostima indeksa aktivnosti bolesti između grupa bolesnika

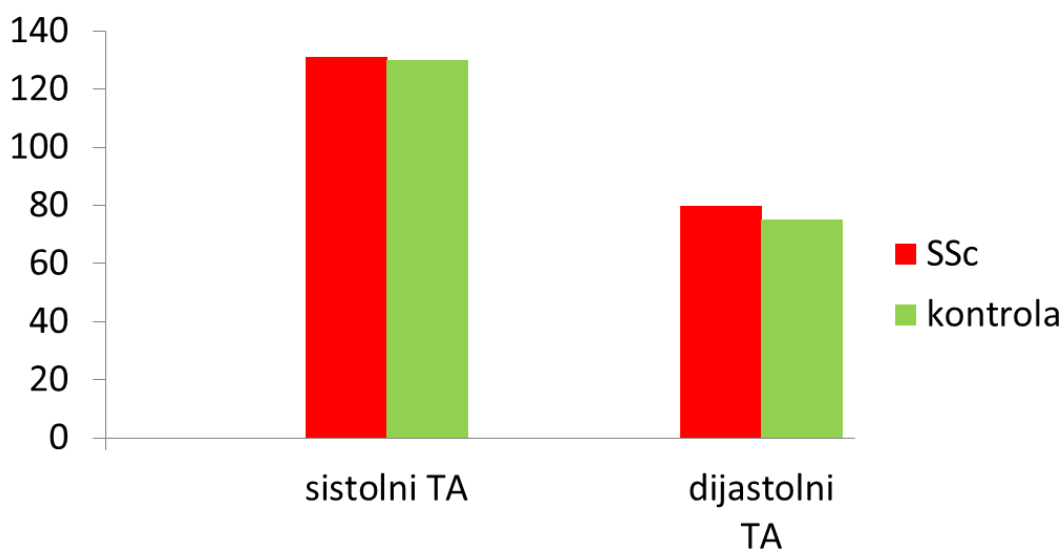
4.1.6. Analiza ehokardiografskih pokazatelja strukture, funkcije i mehanike leve komore kod SSc bolesnika i kontrolne grupe

Tabela 13. Vrednosti krvnog pritiska između ispitivanih grupa

	grupe	\bar{X}	SD	Med	Min	Max	p
Sistolni TA(mmHg)	SSc	131.2	9.6	130.0	110	150	p = 0.70
	kontrola	130.3	10.2	131.0	110	140	
dijastolni TA(mmHg)	SSc	76.3	6.8	80.0	55	90	p=0.10
	kontrola	75.0	6.1	75.0	55	85	

TA – krvni pritisak

Nije nađena značajna razlika u prosečnim vrednostima krvnog pritiska između grupa. Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska bolesnika sa SSc iznose 131.2 ± 9.6 mmHg, dok su kod kontrolne grupe 130.3 ± 10.2 mmHg ($p=0.70$). Prosečne vrednosti dijastolnog krvnog pritiska bolesnika sa SSc iznose 76.3 ± 6.8 mmHg, dok su kod kontrolne grupe 75.03 ± 6.1 ($p=0.1$) (tabela 13, grafikon 4).



Grafikon 4. Prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska između grupa

Tabela 14. Poređenje ehokardiografskih parametara leve komore i pretkomore između bolesnika sa SSc i kontrola merenjem u M modu

Parametri leve komore i pretkomore	SSc bolesnici	Kontrole	<i>p</i>
enddiastolna dimenzija LK (mm)	45.1 ± 3.7	45.3 ± 3.9	0.83
endsistolna dimenzija LK (mm)	28.2 ± 2.9	28.7 ± 3.1	0.49
debljina IVS (mm)	9.7 ± 1.3	8.9 ± 1.0	<0.01
relativna debljina zida LK (mm)	0.42 ± 0.05	0.39 ± 0.04	<0.01
indeks volumena LP (ml/m ²)	25.4 ± 4.5	23.1 ± 4.1	0.03
indeks mase LK (g/m ²)	83.4 ± 13.5	73.5 ± 10.2	<0.01
Ejeksiona frakcija (%)	64 ± 4	64 ± 4	1.00

LK- leva komora, LP-leva pretkomora, IVS-međukomorska pregrada

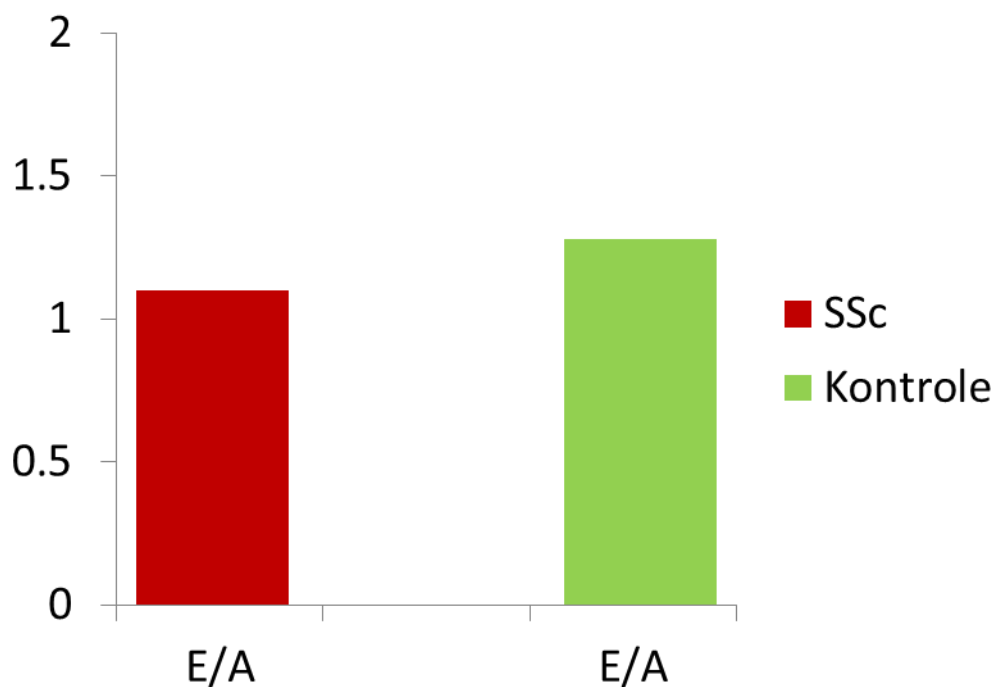
Nije uočena značajna razlika u endsistolnim i enddiastolnim dijametrima leve komore između ispitivanih grupa. Debljina međukomorskog septuma ($p < 0.01$), relativna debljina zida leve komore ($p < 0.01$) i indeks mase LK ($p < 0.01$) su bili značajno veći kod bolesnika sa SSc u poređenju sa kontrolama. Indeks volumena leve pretkomore je bio značajno viši u odnosu na kontrolni ($p = 0.03$). Ejeksiona frakcija leve komore bila je približno ista između grupa (tabela 14).

Dijastolna funkcija leve komore procenjena pulsним i tkivnim Dopplerom je bila narušena kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Odnos kasne i rane faze dijastolne brzine je bio značajno niži ($p = 0.04$) kod SSc, a odnos rane faze dijastolne transmitralne brzine i rane tkivne dijastolne brzine (E/e') je bio značajno viši ($p < 0.01$), kao i mitralno deceleraciono vreme koje je bilo duže u grupi bolesnika sa SSc u odnosu na kontrolnu ($p = 0.01$) (tabela 15, grafikoni 5, 6, 7).

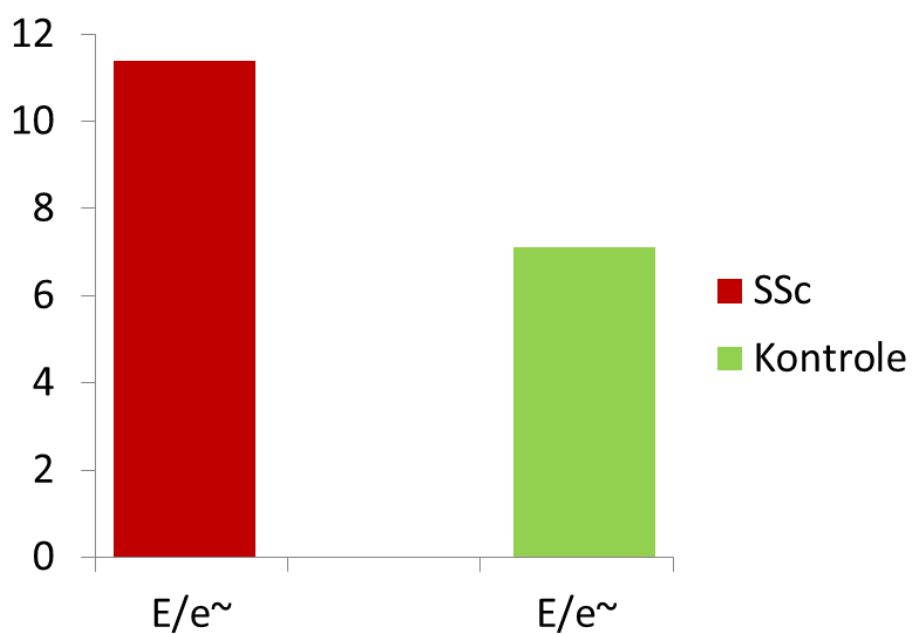
Tabela 15. Poređenje ehokardiografskih parametara u 2D modu, pulsni i tkivni Doppler

	SSc	Kontrole	<i>p</i>
E/A odnos	1.1 ± 0.38	1.28 ± 0.33	0.04
DT (ms)	198 ± 44	172 ± 35	0.01
E/e' _m odnos	11.4 ± 3.4	7.1 ± 1.7	<0.01
Normalna dijastolna funkcija (%)	18 (44)	21 (70)	0.03
Poremećena relaksacija (%)	15 (37)	9 (30)	0.62
Pseudo-normalni način punjenja (%)	7 (17)	-	-
Restriktivni način punjenja (%)	1 (2)	-	-

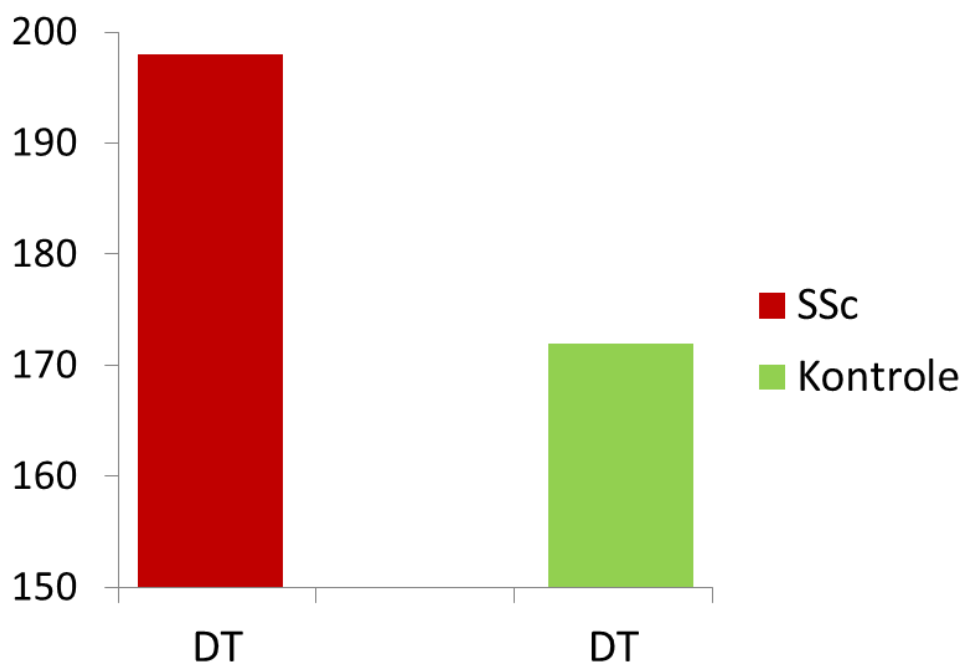
E-transmitralni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), A-transmitralni protok u kasnoj dijastoli (pulsni Doppler), DT-deceleraciono vreme, e'_m prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler)



Grafikon 5. Odnos ranog i kasnog transmitralnog protoka (E/A) kod obolelih od SSc i kontrola

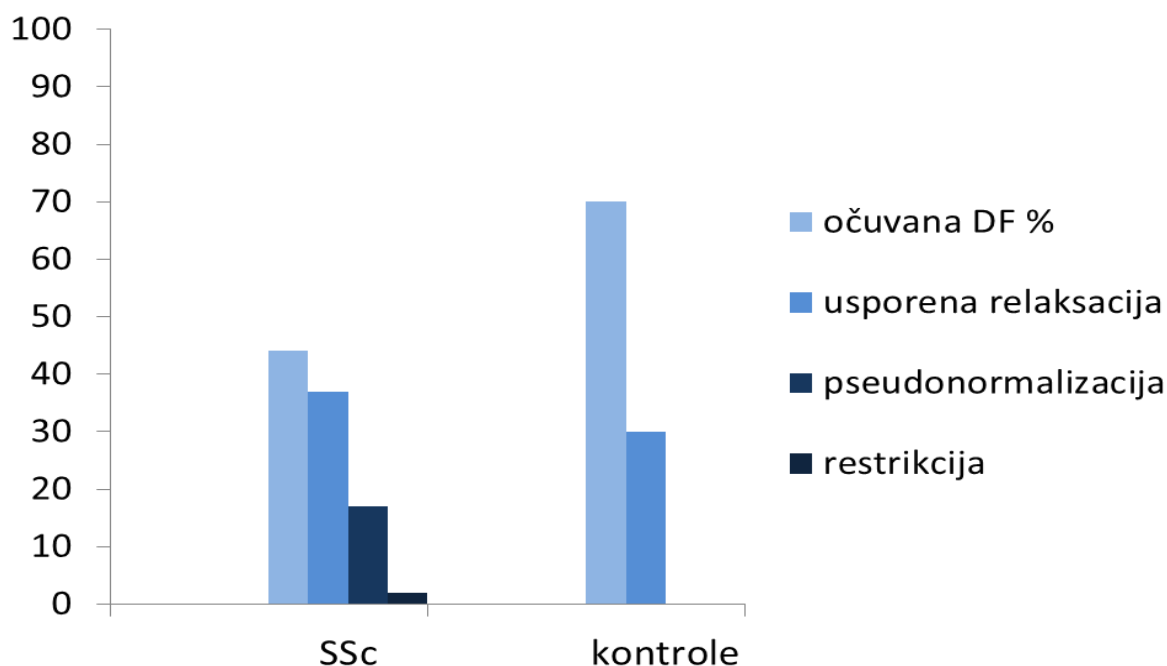


Grafikon 6. Odnos E/e' prosečno između obolelih i kontrola



Grafikon 7. Razlike u deceleracionom vremenu (DT) između ispitivanih grupa

Normalan obrazac dijastolne funkcije leve komore bio je značajno češći u kontrolnoj grupi u odnosu na obolele (70% vs 44%, $p=0.03$), dok je ehokardiografskom analizom utvrđena prisutnost dijastolne disfunkcije kod 56% bolesnika sa sistemskom sklerozom, ali nije bilo značajne razlike u učestalosti poremećaja relaksacije između grupa (30% vs 37%, $p=0.62$) (tabela 14). Pseudonormalni (17%) i restriktivni (2%) način punjenja zabeležen je samo u grupi bolesnika sa SSc (grafikon 8).



Grafikon 8. Učestalost (%) dijastolne disfunkcije kod bolesnika sa SSc i kontrola

Normalni pritisak punjenja (prosečni mitralni $E / e' < 8$ je značajno češće bio prisutan kod 23 (77%) kontrole u odnosu na 14 (34%) SSc bolesnika ($p < 0.01$), pritisak punjenja prelazne zone ($8 < E / e' < 15$) postoji kod 7 (23%) kontrolnih ispitanika naspram 19 (46%) SSc ispitanika ($p = 0.08$), dok je povećani pritisak punjenja LK ($E / e' > 15$) bio prisutan samo kod 8 (20%) SSc ispitanika (tabela 16).

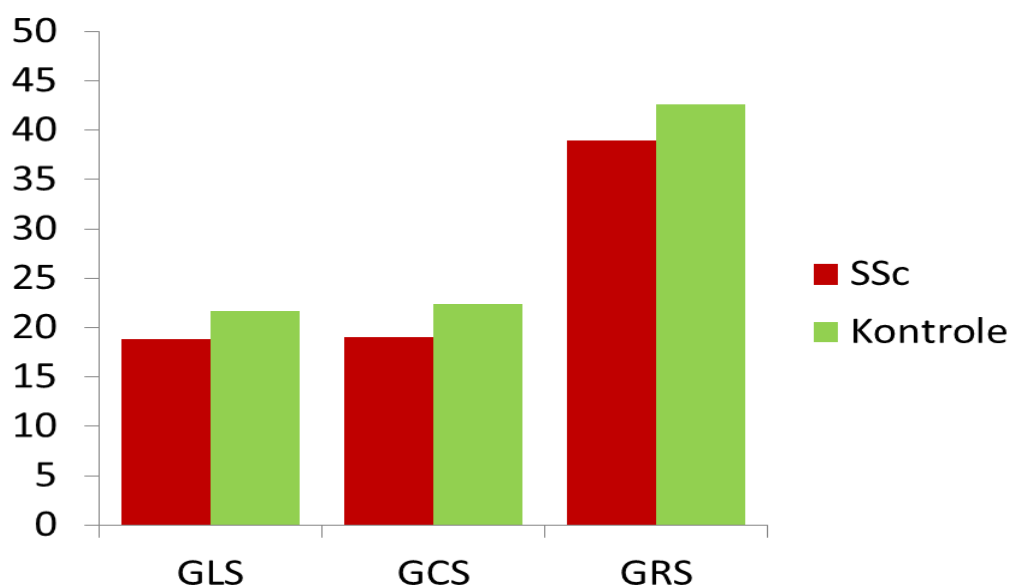
Tabela 16. Zastupljenost prosečnog E/e' između ispitivanih grupa

E/e'	SSc	Kontrole	<i>p</i>
$E / e' < 8$ (%)	14 (34)	23 (77)	$p < 0.01$
$8 < E / e' < 15$ (%)	19 (46)	7 (23)	$p = 0.08$
$E / e' > 15$ (%)	8 (20)	0	/

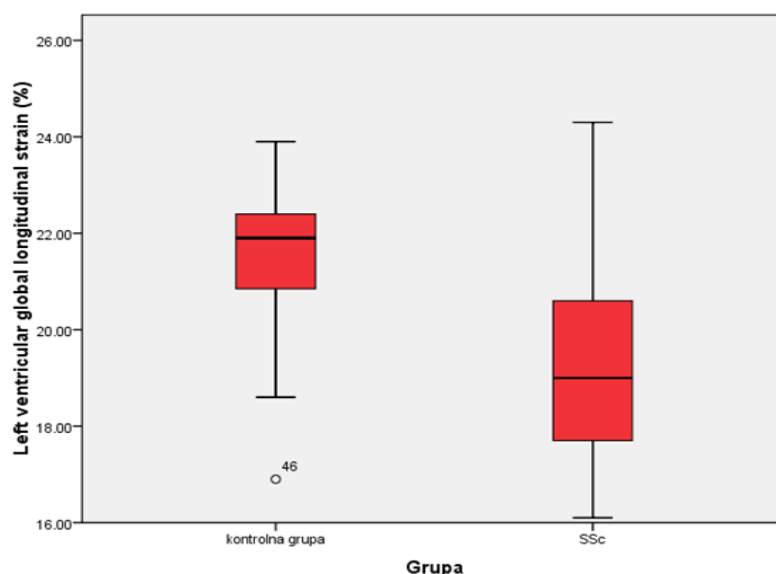
Tabela 17. Poređenje parametara mehanike leve komore kod ispitanika

LK strain parametri (%)	SSc bolesnici	Kontrole	<i>p</i>
Globalni logitudinalni strain (GLS)	-19.5 ± 2.4	-21.7 ± 2.8	<0.001
Globalni cirkumferentni strain (GCS)	-19.9 ± 2.7	-22.4 ± 3.2	<0.001
Globalni radijalni strain (GRS)	38.1 ± 9.9	42.6 ± 9.5	0.06

Sva tri globalna straina u grupi bolesnika sa sistemskom sklerozom bila su značajno niža, odnosno značajno manje negativna u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$), sa graničnim stepenom značajnosti za radijalni strain leve komore (tabela 17, grafikoni 9, 10).



Grafikon 9. Pokazatelji straina leve komore između ispitivanih grupa



Grafikon 10. Razlika u vrednostima globalnog longitudinalnog straina LK izmedju grupa

4.1.7. Analiza ehokardiografskih pokazatelja strukture, funkcije i mehanike desne komore kod SSc bolesnika i kontrolne grupe.

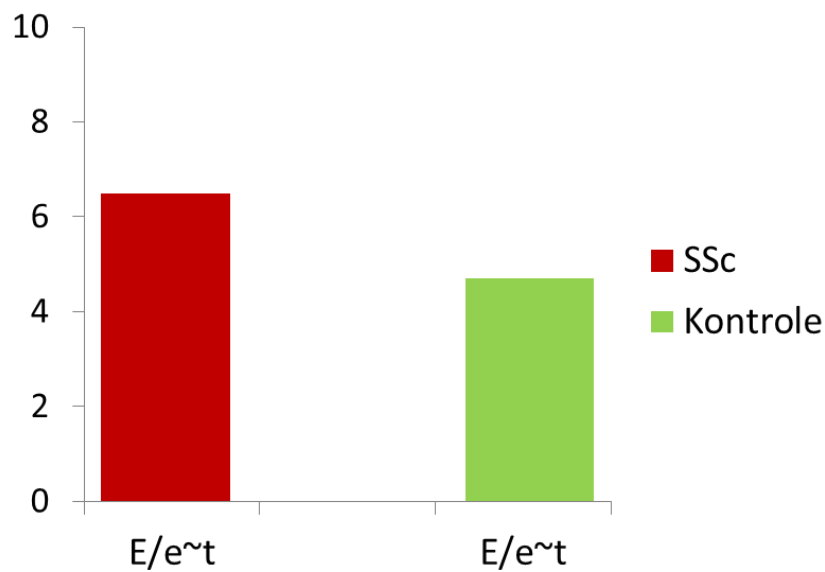
Tabela 18. Ehokardiografski parametri desne komore kod ispitanika

Parametri desne komore i pretkomore	SSc bolesnici	Kontrole	<i>p</i>
bazalni dijametar DK (mm)	33 ± 4	32 ± 3	0.25
debljina DK (mm)	4.7 ± 0.8	4.2 ± 0.7	0.01
TAPSE (mm)	21 ± 3	22 ± 3	0.17
E/e _t odnos	6.5 ± 1.9	4.7 ± 1.5	<0.01
s _t (cm/s)	13 ± 2	14 ± 2	0.04
SPAP(mmHg)	29 ± 10	24 ± 8	0.03
longitudinalni strain DK (%)	-22.0 ± 3.9	-25.2 ± 4.2	<0.01

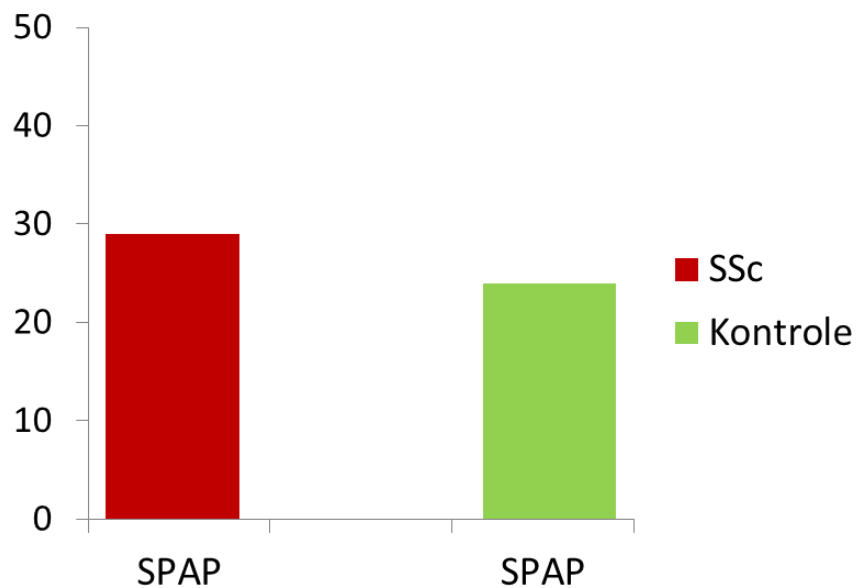
DK-desna komora, E- transtrikuspidni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), TAPSE – sistolna pokretljivost ravni trikuspidnog prstena, e_t -srednja vrednost brzine pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), s_t - brzina pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u sistoli (tkivni Doppler), SPAP- sistolni pritisak u plućnoj arteriji

Nije nađena značajna razlika u dijametrima desne komore između bolesnika sa sistemskom sklerozom i kontrolne grupe. Debljina zida desne komore bila je značajno veća kod bolesnika sa SSc ($p=0.01$). Maksimalna sistolna brzina merena preko trikuspidnog ušća bila je niža u grupi bolesnika sa SSc ($p=0.04$), pri čemu nije nađena značajna razlika u sistolnoj pokretljivosti trikuspidnog prstena između grupa (tabela 18).

Sistolni pritisak u desnoj komori ($p=0.03$) i odnos rane faze dijastolnog trikuspidnog protoka i tkivne dijastolne brzine ($E/e' t$) su bili značajno viši kod bolesnika sa SSc ($p<0.01$) (grafikoni 11, 12)

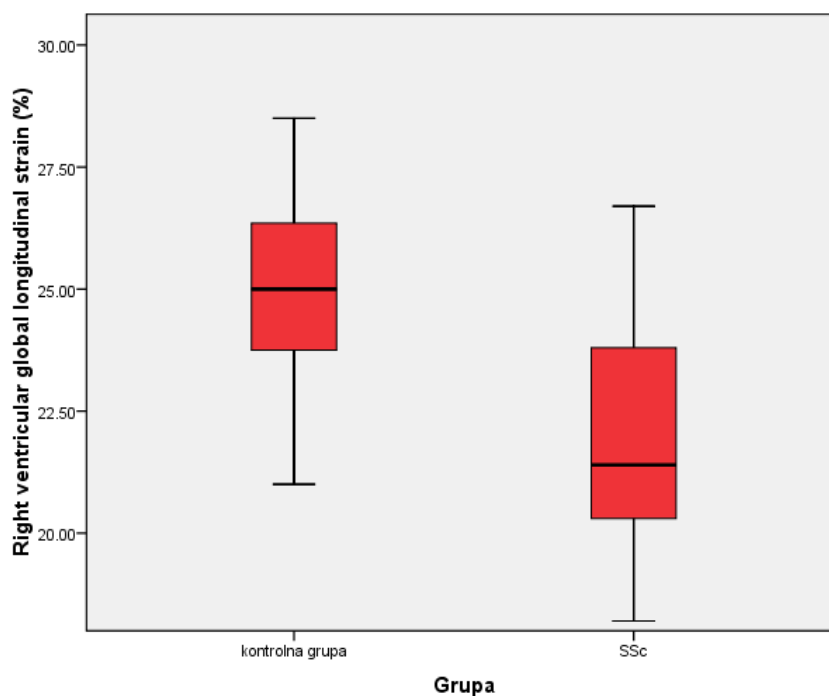


Grafikon 11. Odnos $E/e't$ između bolesnika i kontrola



Grafikon 12. Razlike u vrednostima sistolnog pritiska u desnoj komori između grupa

Globalni longitudinalni strain desne komore je bio značano niži, odnosno značajno manje negativan kod bolesnika sa SSc ($p < 0.01$) (tabela 18, grafikon 13).



Grafikon 13. Razlika u vrednostima globalnog longitudinalnog straina desne komore između grupa

4.1.8. Analiza ehokardiografskih pokazatelja strukture, funkcije i mehanike između bolesnika sa difuznim i ograničenim oblikom bolesti

Tabela 19. Glavni ehokardiografski parametri leve komore između grupa bolesnika sa SSc

Parametri leve komore	dSSc	ISSc	<i>p</i>
Indeks mase LK (g/m^2)	84.2 ± 14.2	82.7 ± 12.7	0.72
Ejekciona frakcija (%)	63 ± 4	64 ± 4	0.43
E/e'm	12.2 ± 3.6	10.7 ± 3.0	0.15
Globalni longitudinalni strain	-18.5 ± 2.1	-20.4 ± 3.1	0.03
Globalni cirkumferentni strain	-19.7 ± 2.5	-20.1 ± 3.2	0.66
Globalni radijalni strain	36.6 ± 9.6	39.4 ± 10.1	0.37

dSSc- difuzni oblik sistemske skleroze, ISSc- ograničeni oblik sistemske skleroze, E-transmitralni protok u ranoj diastoli (pulsni Doppler), e'prosečno-srednja vrednost brzine pokreta septalnog i lateralnog segmenta mitralnog prstena u ranoj diastoli (tkivni Doppler)

Nije nađena značajna razlika u pokazateljima strukture, dijastolne funkcije i ejezione frakcije leve komore između bolesnika sa difuznim i ograničenim oblikom bolesti (tabela 18). Globalni longitudinalni strain leve komore je bio značajno niži kod bolesnika sa difuznom formom bolesti u odnosu na bolesnike sa ograničenim oblikom ($p=0.03$), dok za cirkumferentni i radijalni strain nije uočena značajna razlika između oblika bolesti (tabela 19.)

Tabela 20. Glavni ehokardiografski parametri desne komore između grupa bolesnika sa SSc

Parametri desne komore	dSSc	ISSc	<i>p</i>
dijametar DK (mm)	33 ± 4	33 ± 3	1.00
TAPSE (mm)	20 ± 3	21 ± 3	0.29
E/e't	7.0 ± 2.0	6.1 ± 1.7	0.13
s _t (cm/s)	13 ± 3	13 ± 2	1.00
SPDK (mmHg)	31 ± 11	27 ± 9	0.21
Globalni longitudinalni strain (%)	-21.1 ± 3.6	-22.8 ± 4.4	0.19

dSSc- difuzni oblik sistemske skleroze, ISSc- ograničeni oblik sistemske skleroze, TAPSE - sistolna pokretljivost ravni trikuspidnog prstena, E- transtrikuspidni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), e't -srednja vrednost brzine pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), s_t - brzina pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u sistoli (tkivni Doppler), SPDK- sistolni pritisak u desnoj komori

Nije nađena značajna razlika između grupa bolesnika sa sistemskom sklerozom u dijametru desne komore, maksimalnoj brzini preko trikuspidnog ušća i sistolnoj pokretljivosti trikuspidnog prstena. Sistolni pritisak u desnoj komori, odnos rane faze dijastolnog trikuspidnog protoka i tkivne dijastolne brzine (E/e't), i longitudinalni strain desne komore, takođe se nisu značajno razlikovali između grupa obolelih (tabela 20).

4.1.8. Analiza 24-časovnog EKG praćenja i varijabilnosti srčane frekvencije

Rezultati dobijeni analizom 24-časovnog Holter EKG-a pokazuju značajan poremećaj autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 20, 21).

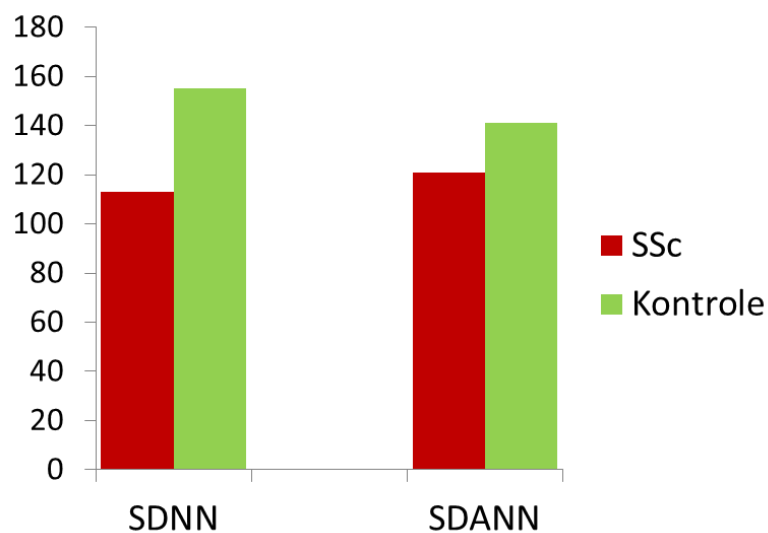
Srčana frekvencija bilo da je merena tokom dana ili tokom noći bila je značajno viša kod bolesnika sa SSc (tabela 21). Svi parametri varijabiliteta srčane frekvencije u vremenskom domenu (SDNN, SDANN, rMSSD, p50NN) su bili značajno niži kod bolesnika sa SSc, dok su nisko- i visoko-frekvencijski domeni bili statistički značajno redukovani u obolelih (tabela 22).

Prosečna vrednost SDNN kod bolesnika sa SSc bila je statistički značajno niža u odnosu na kontrole (113 ms vs. 155 ms, $p < 0.001$). Statistički značajna razlika je bila prisutna i u vrednostima SDANN kod obolelih od SSc u odnosu na zdrave (121 ms vs. 141 ms, $p = 0.04$) (grafikon 14). I drugi parametri vremenskog domena (rMSSD i p50NN) su bili značajno niži kod bolesnika sa sistemskom sklerozom u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 21).

Tabela 21. Poređenje parametara varijabilnosti srčane frekvencije u vremenskom domenu

Parametri varijabilnosti srčane frekvence	SSc bolesnici	Kontrole	<i>p</i>
24-h srčana frekvenca (udar/min)	77 ± 9	71 ± 8	0.05
SF tokom dana (udar/min)	83 ± 10	78 ± 9	0.03
SF tokom noći (beats/min)	65 ± 8	59 ± 7	<0.01
SDNN (ms)	113 ± 42	155 ± 46	<0.01
SDANN (ms)	121 ± 38	141 ± 40	0.04
Ln rMSSD (ms)	3.2 ± 0.5	3.6 ± 0.5	<0.01
Ln p50NN (%)	1.5 ± 0.9	2.1 ± 1	0.01

SDNN-standardna devijacija svih N-N intervala, SDANN-standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih N-N intervala, rMSSD- kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR interval, p50NN-procentualni udeo broja uzastopnih N-N intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju N-N intervala

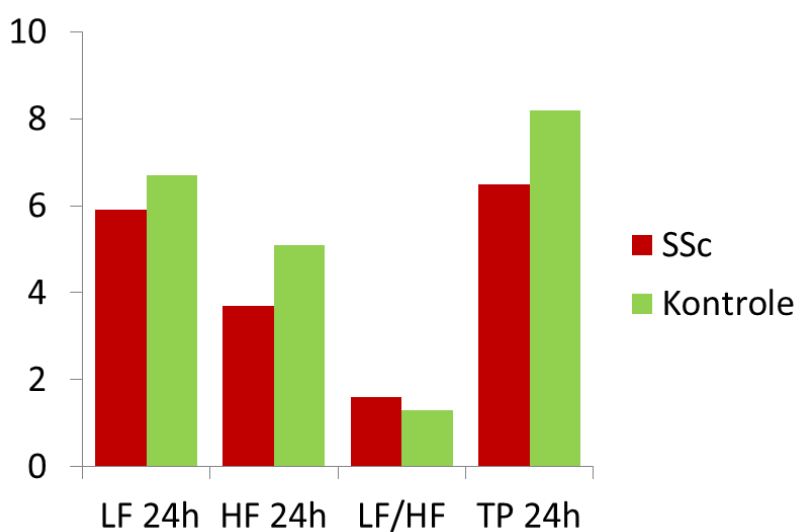


Grafikon 14. Poređenje SDNN i SDANN između bolesnika i kontrola

Tabela 22. Poređenje parametara varijabilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu

Parametri varijabilnosti	SSc	Kontrola	<i>p</i>
Ln 24-h LF (ms ²)	5.9 ± 0.8	6.7 ± 0.9	<0.01
Ln 24-h HF (ms ²)	3.7 ± 0.6	5.1 ± 0.7	<0.01
Ln 24-h LF/HF	1.6 ± 0.5	1.3 ± 0.4	0.01
Ln 24-h TP (ms ²)	6.5 ± 0.6	8.2 ± 0.7	<0.01

LF- snaga spektra niske frekvencije, HF- snaga spektra visoke frekvencije, TP-ukupna snaga spektra



Grafikon 15. Poređenje LF, HF, LF/HF, TP tokom 24 sata između bolesnika i kontrola

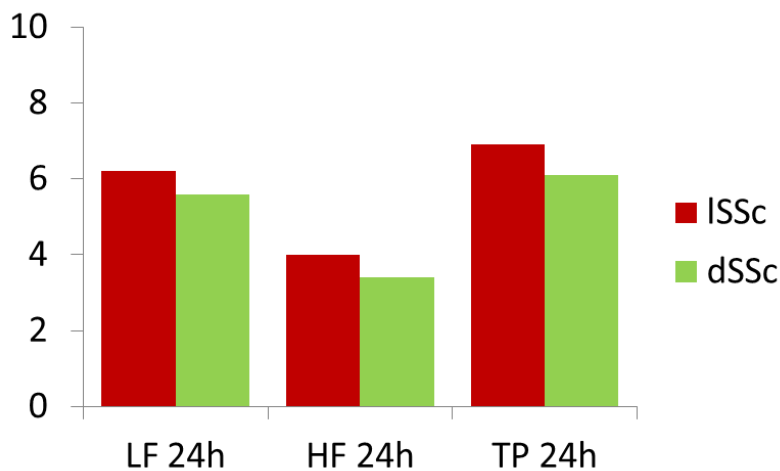
Za parametre varijabilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu dobijeni su slični rezultati (tabela 22). Snaga spektra u niskofrekventnom (LF) i visokofrekventnom domenu (HF) bila je značajno niža kod bolesnika sa sistemskom sklerozom tokom 24 sata u odnosu na zdrave (5.9 ms^2 vs. 6.7 ms^2 , $p < 0.01$; 3.7 ms^2 vs. 5.1 ms^2 , $p < 0.01$). Odnos LF/HF se značajno razlikovao između ispitivanih grupa ($p=0.01$) (tabela 22). Ukupna snaga spektra (TP) je takođe bila značajno niža kod bolesnika sa sistemskom sklerozom tokom 24 sata ($p < 0.01$) (Grafikon 15).

Tabela 23. Poređenje parametara 24-h Holter EKG-a kod difuznog i ograničenog oblika SSc

Parametri varijabilnosti srčane frekvence	ISSc	dSSc	<i>p</i>
24-h srčana frekvenca (udar/min)	76 ± 9	78 ± 9	0.48
SF tokom dana (udar/min)	82 ± 10	84 ± 11	0.55
SF tokom noći (beats/min)	63 ± 7	67 ± 8	0.10
SDNN (ms)	119 ± 43	106 ± 40	0.33
SDANN (ms)	126 ± 40	115 ± 35	0.36
Ln rMSSD (ms)	3.5 ± 0.5	2.9 ± 0.4	<0.01
Ln p50NN (%)	1.7 ± 0.9	1.3 ± 0.8	0.14
Ln 24-h LF (ms^2)	6.2 ± 0.8	5.6 ± 0.7	0.02
Ln 24-h HF (ms^2)	4.0 ± 0.7	3.4 ± 0.5	<0.01
Ln 24-h LF/HF	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.00
Ln 24-h TP (ms^2)	6.9 ± 0.6	6.1 ± 0.5	<0.01

SDNN-standardna devijacija svih N-N intervala, SDANN-standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih N-N intervala, rMSSD- kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih RR interval, p50NN-procentualni udeo broja uzastopnih N-N intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u ukupnom broju N-N interval, LF- snaga spektra niske frekvencije, HF- snaga spektra visoke frekvencije, TP-ukupna snaga spektra

Nije nađena značajna razlika u SDNN, SDANN, p50NN, LF/HF između bolesnika sa difuznim i ograničenim oblikom bolesti, ali su vrednosti rMSSD, 24-h LF, HF i TP bile značajano niže kod bolesnika sa difuznim oblikom bolesti (tabela 23, grafikon 16.)



Grafikon 16. Poređenje parametara 24-h LF, HF, TP između dva oblika bolesti

4.2. Korelacione i regresione analize

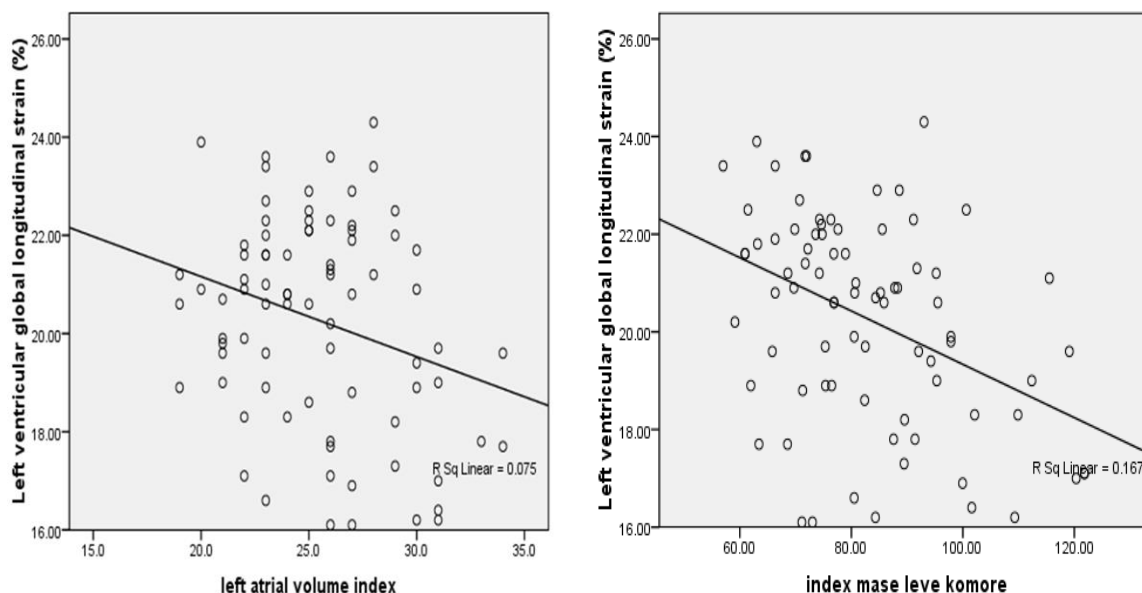
4.2.1. Povezanost konvencionalnih ehokardiografskih parametara sa parametrima mehanike leve komore

Naši rezultati pokazuju da su indeks mase leve komore i indeks volumena leve pretkomore značajno negativno korelisali sa longitudinalnim strainom leve komore (tabela 24, grafikon 17). Transmitralni E/e' odnos, debljina zadnjeg i relativnog zida leve komore su značajno negativno korelirali sa longitudinalnim strainom leve komore (grafikoni 17 i 18). Analize nisu pokazale da su E/A odnos i vreme deceracije značajno korelirali sa strainom (tabela 24).

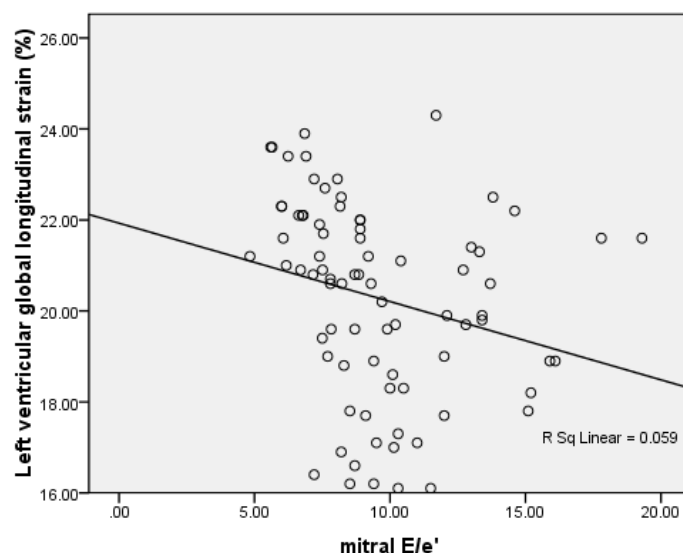
Tabela 24. Korelaciona analiza konvencionalnih ehokardiografskih parametara i globalnog longitudinalnog straina leve komore

		LKMI	ZZd	RWd	EF	E/Am	E/e'm	DT	LPVI
GLS	r	-0.408	-0.34	-0.23	0.019	0.168	-0.243	-0.165	-0.273
LK	p	<0.001	0.002	0.036	0.865	0.139	0.030	0.145	0.014

E- brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli pulsni Dopplerom, e'-aritmetička sredina brzina protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli tkivnim Dopplerom, A- brzina protoka preko mitralnog ušća u kasnoj dijastoli merena pulsni Dopplerom, LAVI – indeks volumena leve pretkomore, LK – leva komora, LKMI-indeks mase leve komore, ZZd-debljina zadnjeg zida, RWd-deljina relativnog zida, GLS-globalni longitudinalni strain, EF – ejskciona frakcija, DT – deceleraciono vreme



Grafikon 17. Povezanost indeksa mase leve komore volumena leve pretkomore i i globalnog longitudinalnog straina leve komore



Grafikon 18. Povezanost globalnog longitudinalnog straina leve komore i odnosa E/e'

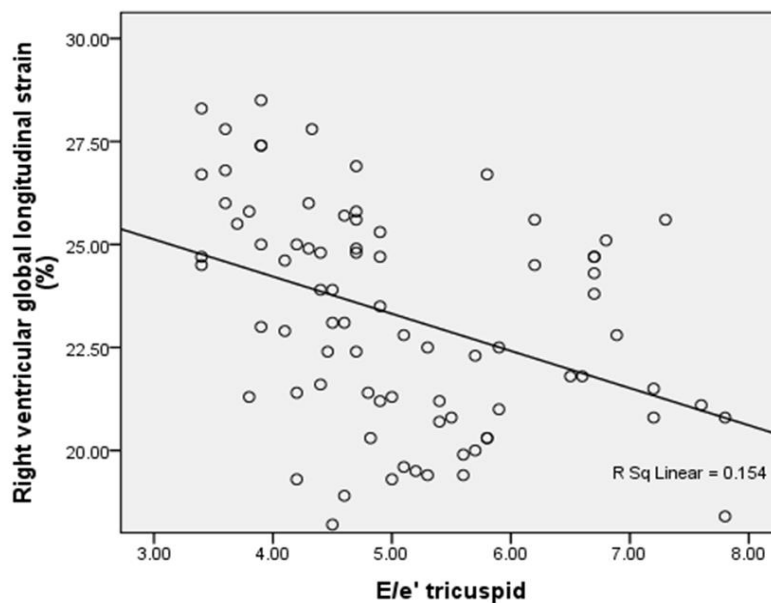
4.2.2. Povezanost konvencionalnih ehokardiografskih parametara sa parametrima mehanike desne komore

Dijametar desne komore, E/e't odnos i TAPSE su značajno negativno korelirali sa longitudinalnim strainom desne komore, dok za sistolni pritisak u desnoj komori i transtrikuspidnu brzinu u sistoli nije nađena značajna povezanost (tabela 25, grafikon 19).

Tabela 25. Korelaciona analiza konvencionalnih ehokardiografskih parametara i globalnog longitudinalnog straina desne komore

		dDK	St	SPDK	E/e't	TAPSE
GLS	r	-0.224	0.109	-0.122	-0.393	0.232
DK	p	0.046	0.337	0.279	P<0.001	0.038

dDK-dijametar desne komore, E- transtrikuspidni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), TAPSE – sistolna pokretljivost ravni trikuspidnog prstena, e't -srednja vrednost brzine pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), St - brzina pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u sistoli (tkivni Doppler), SPDK-sistolni pritisak u desnoj komori



Grafikon 19. Povezanost E/e' odnosa i globalnog longitudinalnog straina desne komore

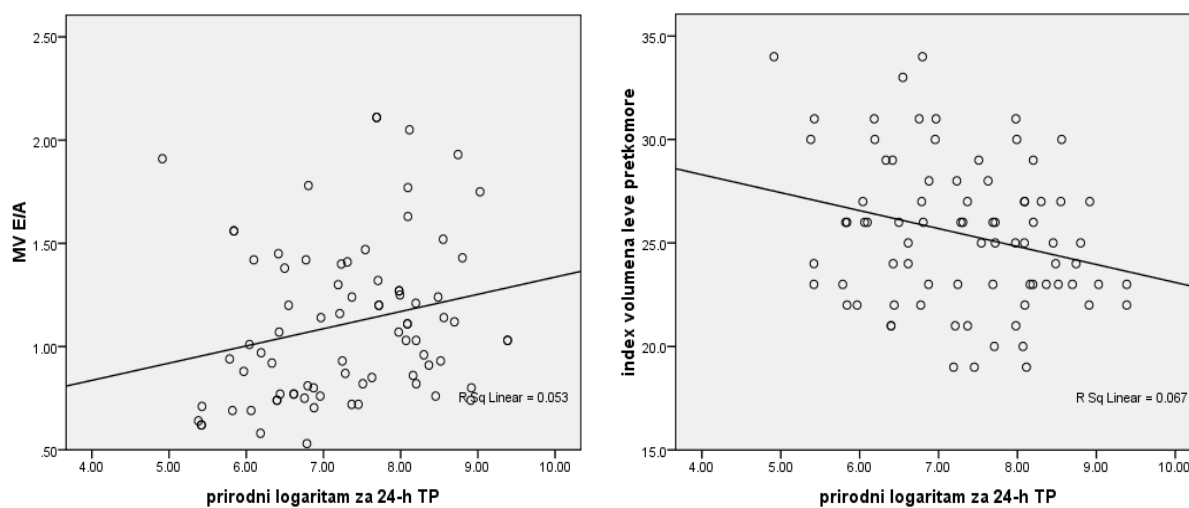
4.2.3. Povezanost različitih ehokardiografskih parametara i parametara varijabilnosti srčane frekvencije

U tabeli 26. prikazani su rezultati između različitih parametara strukture, funkcije i mehanike leve komore i parametara varijabilnosti u frekventnom domenu. Nađena je statistički značajna povezanost između E/e'm i indeksa volumena leve pretkomore sa parametrima LF, HF i TP, kao i značajna povezanost GLS sa LF, HF i TP. Ukupna snaga spektra je statistički značajno korelirala sa većinom ehokardiografskih parametara, osim sa ejectionom frakcijom i vremenom deceleracije (grafikoni 20, 21, 23).

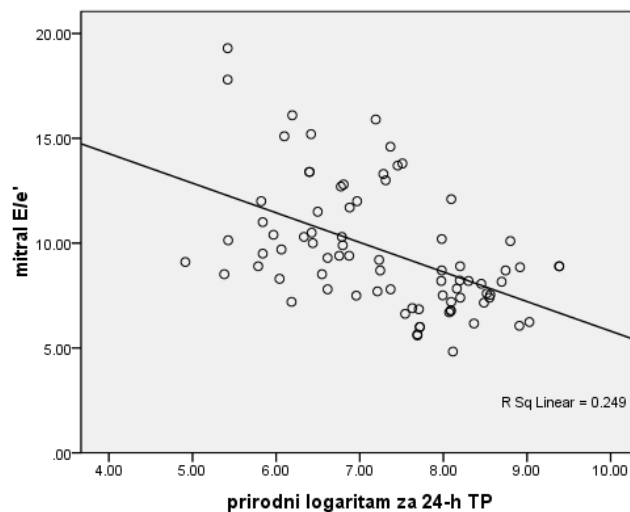
Tabela 26. Korelaciona analiza ehokardiografskih parametara leve komore i varibilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu

		LKMI	ZZd	RWd	EF	E/Am	E/e'm	DT	LPVI	GLS
LF(ms)	r	-0.197	-0.189	-0.229	0.056	0.183	-0.409	-0.082	-0.238	0.383
	p	0.079	0.101	0.041	0.624	0.104	<0.001	0.469	0.033	0.001
HF(ms)	r	-0.050	-0.030	-0.077	-0.003	0.215	-0.420	-0.029	-0.229	0.405
	p	0.658	0.798	0.498	0.982	0.056	<0.001	0.801	0.007	0.001
TP(ms)	r	-0.314	-0.260	-0.262	-0.019	0.230	-0.499	-0.193	-0.258	0.534
	p	0.005	0.020	0.019	0.864	0.040	<0.001	0.086	0.021	0.001

E- brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli pulsним Dopplerom, e'-aritmetička sredina brzina protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli tkivnim Dopplerom, A- brzina protoka preko mitralnog ušća u kasnoj dijastoli merena pulsним Dopplerom, LAV – volumen leve pretkomore, LK – leva komora, LKMI-indeks mase leve komore, ZZd-debljina zadnjeg zida, RWd-deljina relativnog zida, EF – ejekciona frakcija, DT – deceleraciono vreme, GLS – globalni longitudinalni strain, LF- niskofrekventni domen, HF- visokofrekventni domen, TP- ukupna snaga spektra



Grafikon 20. Povezanost odnosa E/A i indeksiranog volumena leve pretkomore sa ukupnom snagom spektra



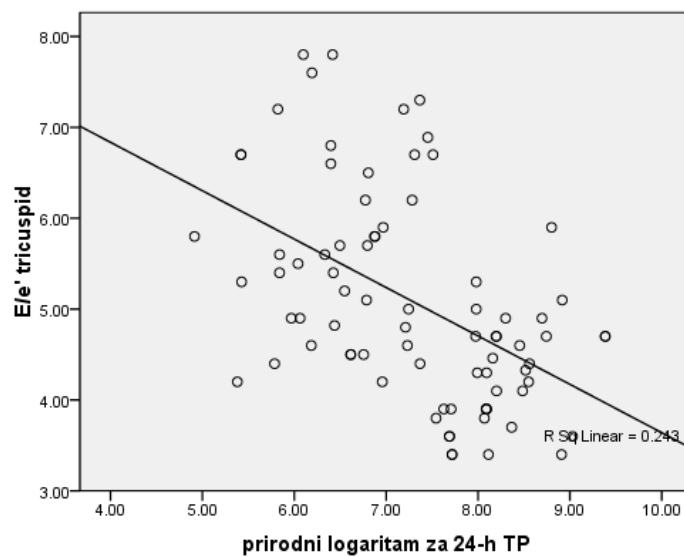
Grafikon 21. Povezanost odnosa E/e'_m sa TP

U Tabeli 27. prikazani su rezultati povezanosti između različitih parametara strukture, funkcije i mehanike desne komore i varijabilnosti srčane frekvencije u frekventnom domenu. Nađena je statistički značajna povezanost između E/e'_t i SPDK sa parametrima LF, HF i TP, kao i značajna povezanost GLS sa LF, HF i TP. Ukupna snaga spektra je statistički značajno korelirala sa većinom ehokardiografskih parametara, osim sa TAPSE i s_t (grafikoni 22, 24)

Tabela 27. Korelaciona analiza ehokardiografskih parametara desne komore i parametara frekventnog domena

		dDK	St	SPDK	E/e'_t	TAPSE	GLS
LF	r	-0.186	0.046	-0.236	-0.397	0.128	0.398
	p	0.098	0.686	0.036	<0.001	0.256	<0.001
HF	r	-0.121	0.003	-0.224	-0.426	0.085	0.414
	p	0.285	0.980	0.045	<0.001	0.452	<0.001
TP	r	-0.248	0.182	-0.282	-0.493	0.209	0.535
	p	0.027	0.106	0.011	<0.001	0.063	<0.001

dDK-dijametar desne komore, E- transtrikuspidni protok u ranoj dijastoli (pulsni Doppler), TAPSE – sistolna pokretljivost ravni trikuspidnog prstena, e'_t -srednja vrednost brzine pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), st - brzina pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u sistoli (tkivni Doppler), SPDK-sistolni pritisak u desnoj komori, LF-niskofrekventni domen, HF- visokofrekventni domen, TP- ukupna snaga spektra



Grafikon 22. Povezanost E/e' t i 24-h TP

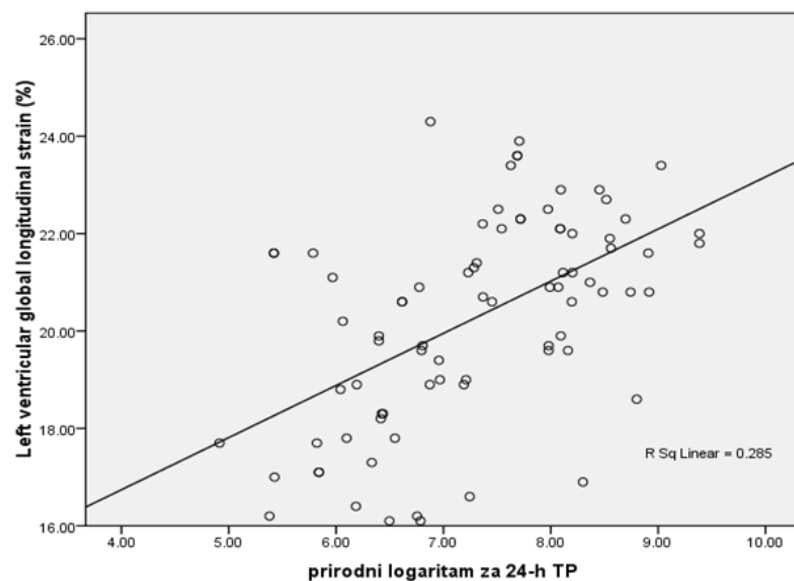
Indeks mase leve komore, odnos E/e'_m i globalni longitudinalni strain LK bili su u korelaciji sa SDNN, rMSSD, 24-satnim LF i 24-satnim HF domenom (tabela 28). Isti ehokardiografski parametri bili su istovremeno povezani sa parametrima HRV bez obzira na starost, BMI i sistolni krvni pritisak (tabela 28).

Tabela 28. Povezanost demografskih, kliničkih i ehokardiografskih parametara sa HRV-Model 1

	SDNN (ms)		Ln rMSSD (ms)		Ln 24-h LF (ms ²)		Ln 24-h HF (ms ²)	
	korelacija	multivar regresija	korelacija	multivar regresija	korelacija	multivar regresija	korelacija	multivar regresija
	r	β	r	β	r	β	r	β
Model 1								
starost	-0.11	-0.09	-0.12	-0.09	-0.14	-0.12	-0.10	-0.05
BMI kg/m ²	-0.08	-0.05	-0.10	-0.08	-0.08	-0.06	-0.07	-0.04
sTA mmHg	-0.14	-0.10	-0.09	-0.05	-0.11	-0.08	-0.14	-0.11

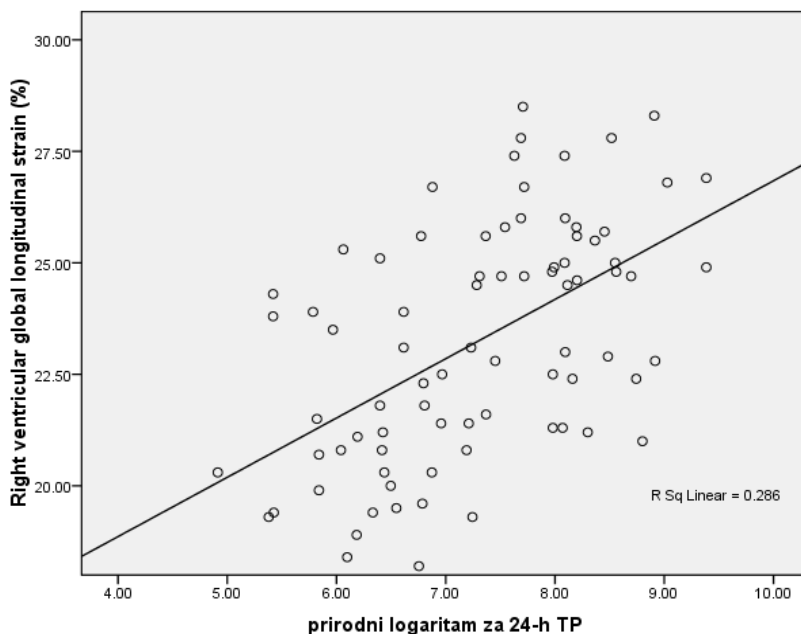
LKMI g/m ²	-0.16	-0.12	-0.21	-0.17	-0.30	-0.09	-0.26	-0.15
E/e' _m	-0.36	-0.31	-0.26	-0.12	-0.33	-0.25	-0.34	-0.26
GLS LK (%)	0.42	0.37	0.35	0.30	0.43	0.40	0.49	0.38
r ²		0.42		0.45		0.51		0.48

BMI – indeks telesne mase, TA- krvni pritisak, HF- visokofrekventni domen (0.15-0.40 Hz), E - brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli pulsni Dopplerom, e'_m- aritmetička sredina brzina protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli tkivnim Dopplerom, e'_t- srednja vrednost brzine pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), LF- niskofrekventni domen (0.04-0.15 Hz), LK- leva komora, SPDK – sistolni pritisak u desnoj komori, rMSSD- kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih R-R intervala, DK – desna komora, SDNN- standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih R-R intervala



Grafikon 23. Odnos GLS leve komore i Ln 24-h TP

Debljina zida DK, tricuspidni E/e'_t odnos i globalni longitudinalni strain desne komore bili su u korelaciji sa SDNN, rMSSD, 24-časovnim LF i 24-satnim HF (tabela 29). Prethodno navedeni ehokardiografski parametri bili su povezani sa SDNN, rMSSD, 24-časovnim LF i 24-satnim HF istovremeno bez obzira na starost, BMI i pritisak u plućnoj arteriji u celoj studijskoj populaciji (tabela 29).



Grafikon 24. Odnos GLS desne komore i Ln 24-h TP

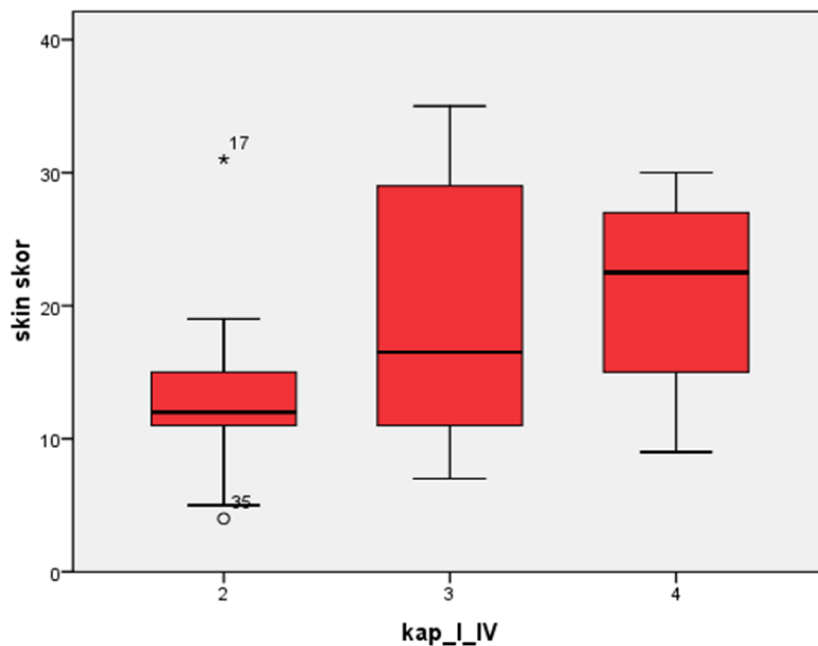
Tabela 29. Povezanost demografskih, kliničkih i ehokardiografskih parametara sa HRV-Model 2

	SDNN (ms)		Ln rMSSD (ms)		Ln 24-h LF (ms ²)		Ln 24-h HF (ms ²)	
	korelacija	multivar regresija	korelacija	multivar regresija	korelacija	multivar regresija	korelacija	multivar regresija
	r	β	r	β	r	β	r	β
Model 2								
starost	-0.11	-0.08	-0.12	-0.08	-0.14	-0.09	-0.10	-0.04
BMI (kg/m ²)	-0.08	-0.04	-0.10	-0.06	-0.08	-0.06	-0.07	-0.02
SPDK(mm Hg)	-0.15	-0.12	-0.17	-0.11	-0.17	-0.11	-0.14	-0.09
Debljina zida DK(mm)	-0.28	-0.13	-0.24	-0.18	-0.29	-0.18	-0.26	-0.19
E/e' _t	-0.32	-0.29	-0.29	-0.14	-0.39	-0.31	-0.35	-0.29
GLS DK (%)	0.37	0.34	0.31	0.21	0.44	-0.37	0.42	0.35
r ²		0.39		0.35		0.45		0.41

BMI – indeks telesne mase, TA- krvni pritisak, HF- visokofrekventni domen (0.15-0.40 Hz), E - brzina protoka preko mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli pulsним Dopplerom, e'm- aritmetička sredina brzina protoka preko septalnog i lateralnog segmenta mitralnog ušća merena u ranoj dijastoli tkivnim Dopplerom, e't- srednja vrednost brzine pokreta lateralnog segmenta trikuspidnog prstena u ranoj dijastoli (tkivni Doppler), LF- niskofrekventni domen (0.04-0.15 Hz), LK- leva komora, SPDK – sistolni pritisak u desnoj komori, rMSSD- kvadratni koren srednje vrednosti kvadrata uzastopnih R-R interval, DK – desna komora, SDNN- standardna devijacija trajanja svih prosečnih petominutnih R-R intervala

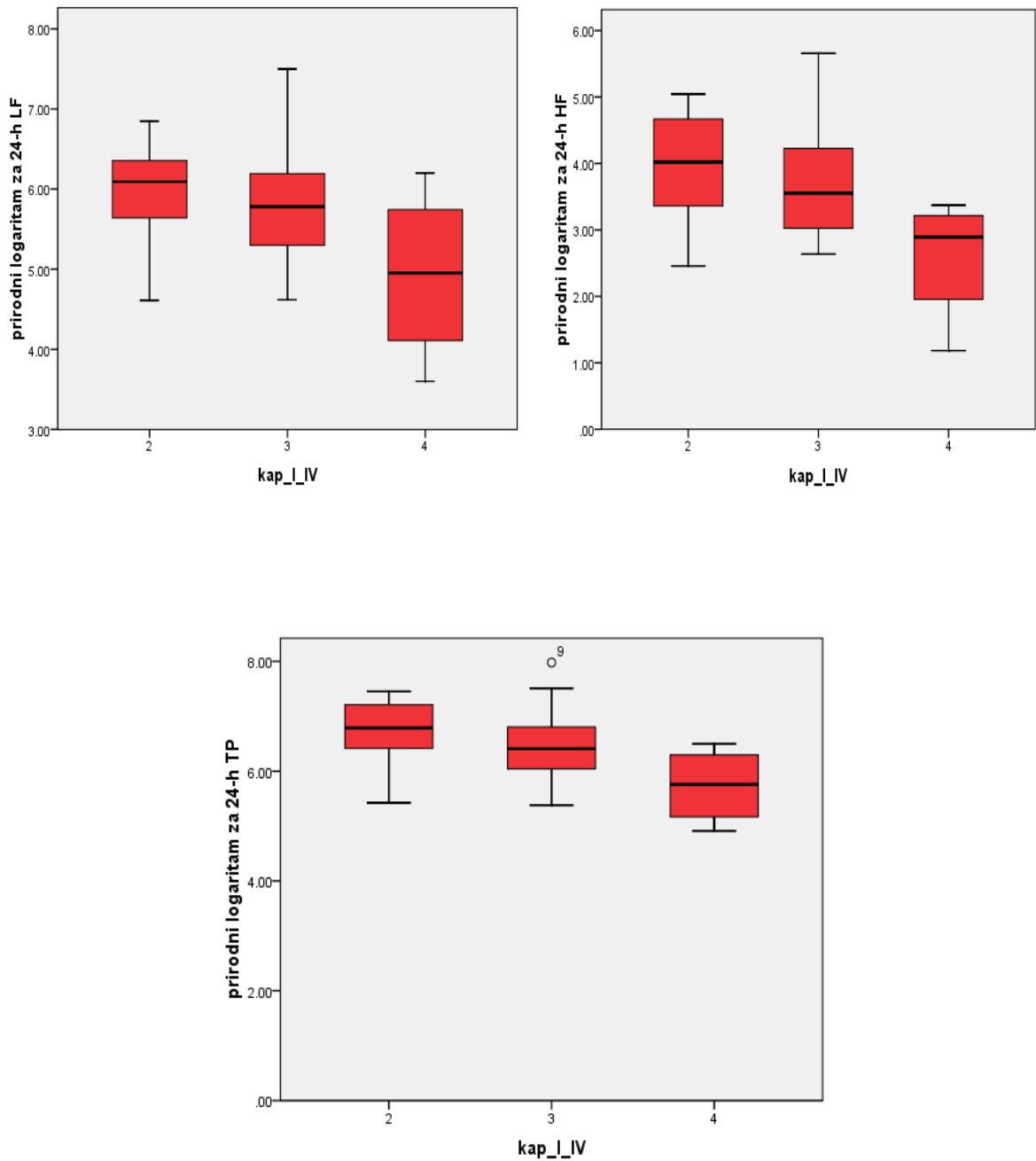
4.2.4. Analiza pokazatelja težine mikroangiopatije sa parametrima oštećenja kože, pluća, različitim ehokardiografskim i parametrima varijabilnosti srčane frekvencije

Stepen oštećenja periferne mikrocirkulacije je bio značajno povezan sa vrednostima oštećenja kože, na taj način što su bolesnici sa najtežim stepenom mikroangiopatije, IV stepena, imali najveće prosečne vrednosti skin skora (p=0.012) (grafikon 25)



Grafikon 25. Odnos skin skora i stepena oštećenja periferne mikrocirkulacije

Stepen kapilaroskopskog oštećenja je bio značajno povezan i sa parametrima varijabilnosti, tako što su bolesnici sa najtežim vidom mikroangiopatije, IV stepena, imali značano manje vrednosti parametara autonomne disfunkcije u odnosu na bolesnike sa II i III stepenom oštećenja posmatrano u odnosu na LF ($p=0.012$), HF ($p=0.031$) i TP ($p=0.007$) (grafikon 26).



Grafikon 26. Analiza parametara autonomne disfunkcije i stepena periferne mikroangiopatije

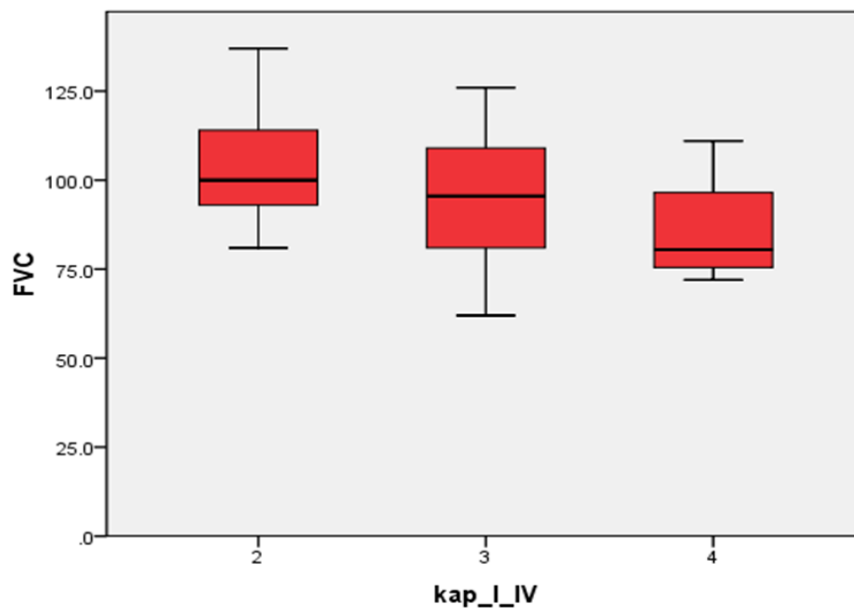
Analizom svih parametara plućne funkcije, osim FEV1 utvrđena je značajna korelacija sa stepenom mikroangiopatije. Bolesnici sa najtežim stepenom mikroangiopatije

imali su statistički značajno niže vrednosti FVC ($p=0.023$), DLco ($p<0.001$) i Kco ($p=0.047$) u odnosu na bolesnike sa II i III stepenom oštećenja (tabela 30, grafikoni 27, 28).

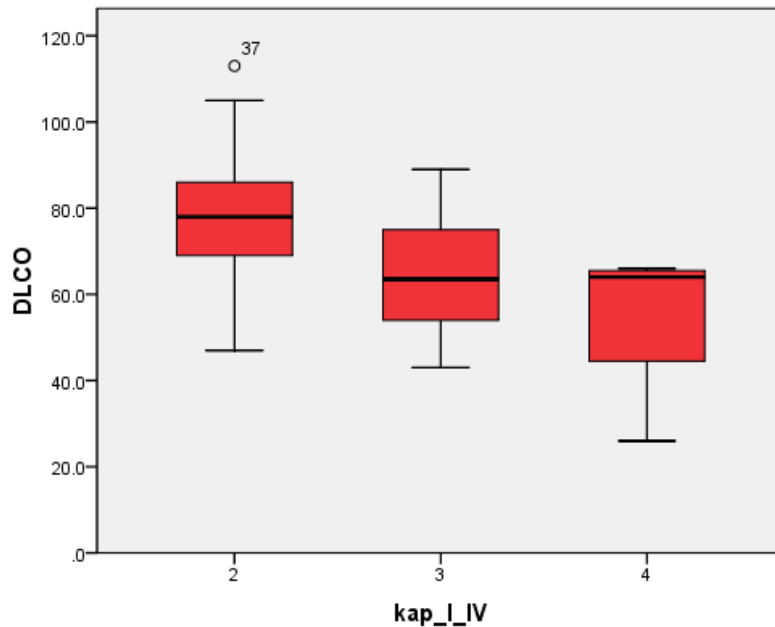
Tabela 30. Odnos parametara plućne funkcije sa stepenom oštećena periferne mikrocirkulacije

		FVC	FVC80	FEV1	FEV180	DLco	DLco80	Kco	Kco80
Kapilari	r	-0.345	0.487	-0.273	0.274	-0.497	0.418	-0.448	0.305
II/III/IV	p	0.023	0.001	0.073	0.076	0.001	0.005	0.003	0.047

FVC-forsirani vitalni kapacitet, FEV-forsirani ekspiratorni kapacitete u prvj sekundi, DLco-transfer faktor za ugljen monoksid, Kco-koeficijent difuzije za ugljen monoksid



Grafikon 27. Poređenje bolesnika prema stepenu mikroangiopatije u odnosu na vrednosti FVC



Grafikon 28. Poređenje bolesnika prema stepenu mikroangiopatije u odnosu na DLc0

4.2.5. Povezanost ehokardiografskih i 24-h Holter EKG parametara sa stepenom oštećenja kože

Modifikovani Rodnanov kožni indeks (mRSS) značajno je bio povezan sa 24-časovnim LF ($r = 0.21$, $p = 0.04$), 24-satnim HF ($r = 0.26$, $p = 0.02$), E/e 'm odnosom ($r = 0.28$, $p=0.02$), globalnim longitudinalnim strainom LK ($r=0.37$, $p<0.01$), debljinom zida DK ($r = 0.39$, $p <0.01$) i globalnim longitudinalnim strainom DK ($r = 41$, $p <0.01$) kod bolesnika sa SSc. MRSS je povezan sa globalnim uzdužnim strainom LK ($\beta = 0.30$, $p = 0.01$), debljinom zida DK ($\beta = 0.29$, $p = 0.03$) i globalnim longitudinalnim strainom DK ($\beta = 0.35$, $p <0.01$) bez obzira na starost, sistolni krvni pritisak, 24-satni HF i LF, SDNN, PASP, indeks mase LK i LP i dijasolnu funkciju DK kod bolesnika sa SSc.

5. DISKUSIJA

Uprkos tome što bolest u najvećoj meri zahvata kožu, stepen oštećenja visceralnih organa određuje tok i prognozu sistemske skleroze, zbog čega je rano otkrivanje i procena intenziteta visceralnih oštećenja od izuzetnog značaja kod bolesnika.

Letalitet obolelih od sistemske skleroze veći je nego u obolelih od drugih sistemskih i reumatskih bolesti, iako je u lečenju ovih bolesnika došlo do izvesnog napretka, zbog čega je rana dijagnoza visceralnih lezija, za sada jedina realna šansa za uspešnije lečenje. Oštećenje srca i pluća su najteže visceralne manifestacije bolesti i vodeći uzroci smrti bolesnika sa sistemskom sklerozom. Zbog specifičnosti poremećaja kod bolesnika sa oštećenjem srca, oni su dugo bez simptoma, a kada se simptomi jave, ukazuju na uznapredovalu fazu oboljenja sa visokim mortalitetom. Zahvatanje srca u sistemskoj sklerozu najčešće podrazumeva fibrozu miokarda i posledičnu dijastolnu disfunkciju naročito levog srca, oboljenje malih koronarnih krvnih sudova, oboljenje sprovodnog sistema, autonomnog nervnog sistema srca, uz pojavu supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija, oboljenje perikarda, a relativno retko sistolnu disfunkciju i pojavu srčane insuficijencije, koja se ipak najčešće javlja kao sekundarna pojava, odnosno kao posledica sistemske ili plućne hipertenzije. Ehokardiografija predstavlja neinvazivnu dijagnostičku metodu kojom se može relativno pouzdano proceniti prisustvo i stepen srčanog oštećenja, ali koja pruža i druge važne informacije o hemodinamici, posebno o prisustvu plućne hipertenzije, opterećenju volumenom pretkomora i komora, sistolnoj i dijastolnoj disfunkciji levog i desnog srca, čime nam daje mogućnost da predvidimo i ishod bolesti. Ehokardiografski pregled može se više puta ponoviti u kratkom razmaku bez posledica po bolesnika, uz činjenicu da je isti mnogo jeftiniji i dostupniji u odnosu na neke druge dijagnostične procedure kao što je kateterizacija srca ili magnetna rezonanca, koje su same po sebi manje primenjive, posebno u našim uslovima, bilo zbog svoje invazivnosti, bilo zbog nedostupnosti troškova.

Ukupno 45 bolesnika sa sistemskom sklerozom, koji su se javili na lečenje u Institut za reumatologiju u periodu od 2014. do 2016.godine, uključeno je u istraživanje nakon što su ispunili uključujuće i isključujuće kriterijume. Značajno veći procenat osoba ženskoga pola, 41 žena (91%) potvrđuje činjenicu da se bolest znatno češće javlja kod žena. Prosečna starost

ispitanika iznosila je 56 ± 11 godina, što odgovara očekivanom vrhu i rasponu incidencije bolesti u opštoj populaciji. U trenutku ispitivanja, srednje trajanje bolesti iznosilo je 5.7 ± 3.7 godina što je bilo u skladu sa kriterijumima.

Devetnaest bolesnika (42.2%) imalo je difuzni, a dvadeset šest (57.8%) ograničeni oblik bolesti, što je u skladu sa podacima da se ograničeni oblik bolesti javlja češće od difuznog. Ova podela na dva glavna klinička oblika, zasnovana na rasprostranjenosti sklerodermije, najviše služi za lakše i preciznije praćenje kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, kojima se može predvideti tok bolesti. Modifikovani Rodnanov kožni indeks je znatno preciznija metoda za procenu stepena zahvaćenosti kože, kao i mera njenog oštećenja kod postojanja sklerodermnih promena. Tehnikom pregleda kože u cilju određivanja izmenjenog Rodnanovog kožnog indeksa ovladao je za sada još uvek ograničeni broj reumatologa kod nas, uprkos njenoj dokazanoj validnosti, lakoj izvodljivosti (dostupnosti) i značaju za uspešnije lečenje bolesnika. Prosečna vrednosti ispitivanog indeksa u grupi bolesnika iznosila je 16 što se smatra vrednošću koja može ukazivati na povećan rizik od zahvatanja visceralnih organa u sklopu bolesti i koja se sreće kod bolesnika sa aktivnim oboljenjem.

Za dijagnozu, ali i za samu prognozu bolesti, neophodno je odrediti prisustvo specifičnih autoantitela u serumu. Prisustvo totalnih antinukleusnih antitela skrining metodom utvrđeno je kod svih bolesnika i ovaj rezultat bitno ne odstupa u odnosu na nalaze drugih studija, ali je u nešto većem procentu nego kod drugih autora. Anticentromerna antitela nađena su kod 42% bolesnika, a anti-Sc170 kod 40% obolelih. U ispitivanoj grupi nije bilo bolesnika sa pozitivnim nalazima oba specifična antitela, a kod 13% bolesnika nađeno prisustvo nekih drugih tzv. nespecifičnih autoantitela, što je u skladu sa navodima u literaturi.

Za predviđanje razvoja bolesti i u ranoj proceni težine bolesti kapilaroskopija ima veliki značaj. Znake mikroangiopatije karakteristične za sistemsku sklerozu imalo je 94% bolesnika, od toga 40% bolesnika tip II, 48.% imalo je tip III promena, a 4.4% je imalo IV tip promena. Nijedan bolesnik nije imao normalan kapilaroskopski nalaz. Ovi rezultati potvrđuju pouzdanost kapilaroskopije u dijagnozi sistemske skleroze, koja prema većini istraživanja pokazuje pozitivne nalaze kod preko 90% obolelih.

Prosečne vrednosti ispitivanih spirometrijskih parametara bile su u granicama referentnih vrednosti, ali su prosečne vrednosti parametara difuzije bile snižene u 69%, odnosno 62% bolesnika, što potvrđuje veću osetljivost parametara difuzije u otkrivanju ranih poremećaja plućne funkcije, koji karakterišu ovo oboljenje. Sniženje DLco može biti odraz

oštećenja plućne cirkulacije ili fibroze pluća, ali i oba poremećaja istovremeno. Izolovano sniženje DLco opisano je i u literaturi, u navodima iz više referentnih centara. Najveći broj naših bolesnika, imali su lako snižen DLCO.

Ispitivanje oštećenja srca kod bolesnika sa sistemskom sklerozom obično podrazumeva procenu simptoma kardiovaskularnog oboljenja, fizički pregled, EKG i Doppler ehokardiografski pregled.

Najznačajniji simptomi zahvatanja srca u SSc obuhvataju različit stepen dispneje, zamora, kao i palpitacije, lupanje i preskakanje srca. Međutim, ovi simptomi nisu karakteristični i ne omogućavaju sigurno prepoznavanje kardiovaskularne bolesti u SSc. Takođe, kada se jave predstavljaju već uznapredovali stadijum bolesti kada su primenjeni prokoli lečenja sa značajno manjim uspehom, što utiče na negativni ishod i preživljavanje kod ovih bolesnika. Jedan od ciljeva našeg istraživanja je da kod asimptomatskih bolesnika, bez znakova srčanog oboljenja ispitamo prisustvo oštećenja pomoću ehokardiografskih metoda ispitivanja strukture, funkcije i mehanike srca. Palpitacije mogu biti važan znak za postojanje sinusne tahikardije u miru, koja je prognostički loša pojava kod bolesnika sa SSc, ili biti prouzrokovane poremećajima ritma, ili neuropatijom autonomnog sistema srca. Ove pojave mogu imati ozbiljne posledice u vidu sinkopa, a ne tako retko i naprasne smrti. Prisustvo palpitacija ili sinkope kod obolelih zbog toga obavezuje lekara da pristupi Holter EKG monitoringu, posebno što je EKG u miru najčešće normalan, a da se u drugim situacijama mogu javiti i maligni poremećaji ritma.

U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u parametrima BMI i krvnog pritiska merenih između kontrolne grupe zdravih i grupe SSc bolesnika.

Zahvatanje srca se uglavnom karakteriše prisustvom dijastolne disfunkcije, povećanjem debljine obe komore i povišenim SPDK (189,190-192). Mi nismo otkrili značajnu razliku u strukturi, sistolnoj i dijastolnoj funkciji leve i desne komore između bolesnika sa ograničenim i difuznim oblikom SSc.

Zapravo, u ovom istraživanju došli smo do nekoliko novih zapažanja: (1) struktura, dijastolna i sistolna funkcija desne komore, kao i mehanika su značajno oštećeni kod bolesnika sa SSc, (2) remodelovanje leve komore se odvijalo paralelno sa promenama desne komore, (3) autonomna nervna funkcija, simpatička i parasimpatička, značajno je narušena kod bolesnika sa SSc, (4) autonomna nervna disfunkcija bila je povezana sa strukturnim, funkcionalnim i mehaničkim parametrima leve i desne komore, nezavisno od osnovnih kliničkih karakteristika, (5) dijastolna funkcija leve i desne komore i longitudinalni strain bili su jedini parametri koji su bili nezavisno povezani sa svim parametrima varijabilnosti srčane

frekvence (HRV), (6) stepen periferne mikroangiopatije i modifikovani Rodnanov kožni indeks je povezan sa HRV-om i mehanikom obe komore kod bolesnika sa SSc.

Upotreba speckle tracking analize obezbedila je precizan uvid u srčanu mehaniku, što omogućava procenu celokupne debljine miokarda za razliku od tkivnog Doplera. Pored toga, analiza straina je nezavisna od ugla, što nije slučaj sa pulsним i tkivnom Doplerom. U našem ispitivanju naprezanja otkrivena je oštećena mehanika leve i desne komore kod asimptomatskih bolesnika bez evidentnog oštećenja srca, koje se uglavnom definiše normalnom ejectionom frakcijom leve komore (193-195). Istraživači su pokazali važnost ispitivanja srčane mehanike u praćenju bolesnika sa SSc (194). Većina ovih studija je bazirana na proceni longitudinalnog naprezanja leve i desne komore i njegovog značaja kod bolesnika sa SSc (139, 189, 193-195), gde je među različitim autorima nađeno postojanje oštećenja longitudinalne mehanike leve i desne komore kod SSc bolesnika (139, 189, 193-195). Međutim, cirkumferentne i radijalne funkcije mehanike LK bile su značajno manje ispitivane i nalazi različiti. Spethmann i sar. nisu pronašli nikakvu razliku u cirkumferentnoj i radijalnoj funkciji između SSc bolesnika i kontrola (193). Yui i sar. našli su značajno oštećenje u longitudinalnom i cirkumferentnom strainu kod SSc bolesnika, dok nije bilo razlike u radijalnoj funkciji između kontrolne grupe i bolesnika (195). Tigen i sar. su nedavno našli značajno pogoršanje u remodelovanju miokarda u sva tri pravca kod SSc bolesnika. Istraživanja su takođe pokazala da postoji razlika u longitudinalnoj i cirkumferentnoj mehanici LK između bolesnik sa difuznim i ograničenim oblikom bolesti (196). Međutim, nisu svi autori saglasni sa razlikama u longitudinalnom strainu LK kod podtipova bolesnika (191). Naši rezultati pokazali su oštećenje u longitudinalnom i cirkumferentnom naprezanju leve komore, dok je razlika u radijalnom naprezanju imala granični statistički značaj. Longitudinalno naprezanje desne komore je takođe narušeno kod SSc bolesnika, što se slaže sa prethodnim ispitivanjima (189, 197-199). Naši rezultati u vezi sa srčanom mehanikom nisu se raznačajno razlikovali između grupa sa različitim podtipom bolesti. Mogući razlog treba tražiti u činjenici da je uzorak studije bio relativno mali i veoma je teško postići statističku značajnost. Samo longitudinalni strain LK je bio značajno smanjen u difuznom u odnosu na ograničeni oblik bolesti. Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim nalazima (189, 190, 195). Spethmann i sar. nisu pronašli razliku u longitudinalnom strainu LK između ograničenog i difuznog oblika SSc (193), dok drugi autori nisu pronašli nikakvu razliku u longitudinalnom strainu između dva SSc oblika (194, 196). Nedavno objavljena studija koja je istraživala mehaniku DK kod SSc bolesnika otkrila je da su svi segmenti DK

(bazalni, srednji i apikalni) bili oštećeni (199). Međutim, autori nisu upoređivali dva oblika bolesti.

Ova studija pokazala je korelaciju između rezultata skin skora i strukture, funkcije i mehanike leve i desne komore, što predstavlja dodatnu prednost naše studije, a takođe ima I kliničku primenu. Naime, ocena oštećenja kože ne zahteva bilo kakvu opremu i može se lako obavljati praktično svuda, što nije slučaj sa obimnim ehokardiografskim pregledom koji uključuje procenu straina LK i DK.

Iako mehanizam koji leži u osnovi miokardne disfunkcije nije poznat, prethodna istraživanja su pokazala da miokardna fibroza predstavlja tipično obeležje oštećenja srca u SSc, što dovodi do intersticijalog remodelovanja komora i disfunkcije miokarda (200). Ove strukturne promene su uzrokovane ponavljanom fokalnom ishemijom usled patološke vazoreaktivnosti i mogu doprineti disfunkciji miokarda. Zahvatanje longitudinalnog i cirkumferetnog straina, ali ne i radijalnog u našem istraživanju, moglo bi predstavljati oštećenje samo subendokardnog sloja, koji je odgovorniji za ova dva straina i javlja se ranije nego u subepikardijalnom sloju, koji je više odgovoran za radijalni strain, jer je subendokard osetljiviji na ishemiju i fibrozu. Promene desne komore mogu se delimično objasniti povećanim plućnim pritiskom u kod bolesnika sa SSc. Povećano naknadno opterećenje u plućnoj cirkulaciji može biti odgovorno za dijastolnu i mehaničku disfunkciju DK, kao i za hipertrofiju desne komore. Svi ovi parametri desne komore su bili u pogoršanju kod naših bolesnika.

Prethodna ispitivanja jasno ukazuju na oštećenje autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa SSc (201-204). Naši nalazi pokazali su da su vremenski i frekvencijski domeni varijabilnosti srčane frekvence značajno smanjeni u SSc, što je u skladu s ranijim studijama (201-204).

Oštećenja u HRV-u kod naših bolesnika pronađena su u parametrima koji odražavaju simpatičnu i parasimpatičku aktivnost, kao i potpunu autonomnu kontrolu. Međutim, u analizi vremenskog domena, rMSSD i pNN50 su više pogođeni od SDNN i SDANN, dok je u analizi frekvencijskog domena HF snaga uticala više od LF snage, što je rezultiralo povećanjem odnosa LF / HF uprkos smanjenju LF i HF kod pacijenata SSc. Ovo se ogleda u većem oštećenju parasimpatičkog nego simpatičnog autonomnog nervnog sistema kod SSc bolesnika, koji je odgovoran za autonomnu disfunkciju ove populacije. Slični nalazi su takođe otkriveni u ranijim studijama (203,204). Međutim, postoje i istraživači koji nisu našli nikakve razlike u parametrima HRV kod SSc bolesnika (205).

Naši nalazi su pokazali da su snaga HF i LF, kao i ukupna snaga, značajno niži kod bolesnika sa difuznim oblikom bolesti. Ostali HRV indeksi i srčane frekvencije su slični između dva SSc oblika.

Samo ograničen broj studija ispitao je udruženost HRV i remodelovanja obe komore (204). Međutim, ove studije su koristile samo tradicionalne ehokardiografske parametre LK i DK (204). U našem ispitivanju smo uključili strainove obe komore, zajedno sa parametrima strukture i dijastolne funkcije, i uspjeli smo da pokažemo značajnu povezanost između HRV indeksa i strukturnog, funkcionalnog i mehaničkog biventrikularnog remodelovanja kod naših bolesnika. Koristeći različite statističke modele, naši rezultati pokazali su udruženost između mera vremenskog i frekvencijskog domena, sa jedne strane, i dijastolne disfunkcije i longitudinalne deformacije obe komore, sa druge strane. Ovaj odnos je postignut bez obzira na demografske, kliničke i druge ehokardiografske karakteristike. Po našem saznanju, ovo je prvo istraživanje koja je istovremeno ispitivalo HRV i srčanu mehaniku obe komore kod SSc bolesnika. Treba napomenuti da je relativno mala veličina uzorka važno ograničenje koje je odgovorno za nešto niže vrednosti regresionih koeficijenata.

Naši rezultati pokazali su i udruženost između periferne mikroangiopatije, oštećenja kože i vremena HRV parametara. Ovo bi moglo biti korisno u svakodnevnoj kliničkoj praksi, jer pretpostavlja da bolesnici sa težim kapilaroskopskim oštećenjem i povišenim vrednostima skin skora mogu imati i poremećaj autonomne nervne funkcije, koji bi trebalo dodatno ispitati.

Mehanizam autonomne disfunkcije i njegov odnos sa remodelovanjem srca u SSc je nejasan, a jedna nedavna studija pretpostavlja da su funkcija endotelnih ćelija i neurogeni kontrolni mehanizmi poremećeni, što menja balans između vazodilatacije i vazokonstrikcije u korist vazokonstrikcije (202). Ove promene dodatno indukuju porast sistemskog i plućnog otpora, izazivajući povećanje naknadnog opterećenja koji dodatno utiče na funkciju LK i DK i mehaniku. Verujemo da zapaljenje, endotelna disfunkcija i potencijalno autoimuna reakcija mogu biti najvažniji mehanizmi koji dovode do promene u sistemskoj i plućnoj cirkulaciji, što dodatno dovodi do remodelovanja srca. Pored toga, ovi parametri su direktno odgovorni za fibrozu miokarda, što predstavlja osnovu u procesu remodelovanja srca u SSc.

Kada razmatramo ograničenja našeg ispitivanja, navodimo da je ispitano relativno mali broj bolesnika, ali i sa ovim brojem bolesnika uspjeli smo da postignemo statistički značajne rezultate. Pored toga, naša grupa bolesnika uključuje i mali broj muškaraca, što je u skladu sa opštim epidemiološkim nalazima SSc. Međutim, uprkos ograničenom broju bolesnika, uspjeli smo da pokažemo značajnu razliku između kontrola i SSc bolesnika. Da bismo smanjili

razliku u polu, dizajnirali smo kontrolnu grupu koja je komparabilna po polu. Primena naših rezultata može biti ograničena pre svega na asimptomatske SSc bolesnike, gde je grupa asimptomatskih bolesnika korišćena za ispitivanje ranih promena funkcije miokarda i autonomnog disbalansa u SSc. Ne možemo utvrditi uzročnu vezu između SSc, remodelovanja srca i HRV zbog studije preseka.

Naši rezultati pokazali su značajno oštećenje strukture, funkcije i mehanike srca kod bolesnika sa SSc, kao i disfunkciju autonomnog nervnog sistema kod ove populacije. Što je još važnije, po prvi put je naše istraživanje otkrilo udruženost između remodelovanja LK i DK, i HRV-a. Ovaj odnos može imati značajan uticaj na kliničku procenu i praćenje ovih bolesnika. Ono što će se dalje istraživati je kakav je uticaj oštećene srčane mehanike i smanjenog HRV na ishod kod SSc bolesnika, zbog čega nam je potrebna studija praćenja za ovu vrstu evaluacije.

6. ZAKLJUČCI

(1) struktura i dijastolna funkcija leve i desne komore, kao i njihova mehanika značajno su oštećeni kod bolesnika sa SSc

(2) bolesnici sa sistemskom sklerozom imaju značajno narušenu simpatičku i parasimpatičku autonomnu nervnu funkciju

(3) autonomna nervna disfunkcija povezana je sa strukturnim i funkcionalnim parametrima srca, kao i sa parametrima mehanike leve i desne komore, nezavisno od osnovnih kliničkih karakteristika i oblika bolesti

(4) dijastolna funkcija leve i desne komore i longitudinalni strain bili su jedini parametri koji su bili nezavisno povezani sa svim parametrima varijabilnosti srčane frekvencije

(5) remodelovanje leve komore se odvijalo paralelno sa promenama desne komore

(6) stepen oštećenja periferne mikrocirkulacije, procenjen kapilaroskopijom, je značajno korelisao sa parametrima autonomne disfunkcije

(7) indeks oštećenja kože povezan je sa parametrima varijabilnosti srčane frekvencije, kao i sa strukturom, funkcijom i mehanikom obe komore kod bolesnika sa SSc

(8) nove ehokardiografske metode poput speckle tracking imaju značajno mesto u otkrivanju asimptomatskih bolesnika sa oštećenjem srca u sistemskoj sklerozi koji imaju lošije prognostičke parametre

LITERATURA

1. Damjanov N. Sistemska skleroza. U: Pilipović N, Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000, 428-438.
2. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
3. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
4. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9(6):557-61.
5. Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971;74(5):714-21.
6. Steen VD, Oddis CV, Conte CG et al.. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):441-5.
7. Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-88. *Aust N Z J Med* 1999;29(1):42-50.
8. Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P et al. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Intern Med J.* 2001;31(4):220-9.
9. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(6):366-71.
10. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(9):1129-37.
11. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA et al. A study of the prevalence of systemic

- sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(5):596-602.
12. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Fabijanic D, Radic J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol* 2010;29(4):419-21.
 13. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(8):502-5.
 14. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(5):714-20
 15. Andreasson K, Saxne T, Bergknut C et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: populationbased data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul 29.
 16. Karassa FB, Ioannidis JP. Mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S85-93.
 17. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2012;40(5):373-8.
 18. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(12):723-8.
 19. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):154-67.
 20. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.
 21. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):682-6.
 22. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-15.
 23. Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pinter T, Lenkey Z, Kolto G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic

- review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1027-36.
24. Derk CT, Huaman G, Littlejohn J et al. Predictors of early mortality in systemic sclerosis: a case-control study comparing early versus late mortality in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3841-4.
 25. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9 Suppl 2:S2.
 26. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117(3):557-67
 27. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(2):136-43.
 28. Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB et al. Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs. *PLoS Genet* 2006; 2:e119.
 29. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ et al. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007;170:1807-16.
 30. Bayreuther K, Rodemann HP, Hommel R et al. Human skin fibroblasts in vitro differentiate along a terminal cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5112-6.
 31. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest* 1974;54:880-9.
 32. Pannu J, Trojanowska M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(6):739-45.
 33. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol* 1996;106(4):729-33.
 34. Gay S, Jones RE, Jr., Huang GQ, Gay RE. Immunohistologic demonstration of platelet-derived growth factor (PDGF) and sis-oncogene expression in scleroderma. *J Invest Dermatol* 1989;92(2):301-3.
 35. Kawakami T, Ihn H, Xu W et al. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Dermatol* 1998; 110:47-51.
 36. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:2667-76.

37. Chen Y, Shi-Wen X, Eastwood M et al. Contribution of activin receptor-like kinase 5 (transforming growth factor beta receptor type I) signaling to the fibrotic phenotype of scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2006;54:1309–16.
38. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48 Suppl 3:iii3-7.
39. Steen VD, Engel EE, Charley MR et al. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1996;23:646–9.
40. French LE, Lessin SR, Addya K et al. Identification of clonal T cells in the blood of patients with systemic sclerosis: positive correlation with response to photopheresis. *Arch Dermatol* 2001;137:1309–13.
41. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM et al. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol* 2002;168:3649–59.
42. Stummvoll GH, Aringer M, Grisar J et al. Increased transendothelial migration of scleroderma lymphocytes. *Ann Rheum Dis* 2004;63:569–74.
43. Hill MB, Phipps JL, Cartwright RJ et al. Antibodies to membranes of endothelial cells and fibroblasts in scleroderma. *Clin Exp Immunol* 1996;106:491–7.
44. Salojin KV, Le Tonqueze M, Saraux A et al. Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis. *Am J Med* 1997;102:178–85.
45. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum* 2006;54:2250–62.
46. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):530-6.
47. Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *Journal of dermatological science*. 2001 Oct;27(2):140-6.
48. Muangchan C, Harding S, Khimdas S 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(9):1405-14.
49. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:161–70.
50. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):1953-62.

51. Albert ML, Pearce SF, Francisco LM et al. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via $\alpha\beta 5$ and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1998;188:1359–68.
52. Greeno EW, Bach RR, Moldow CF. Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. *Lab Invest* 1996;75:281–9.
53. Guiducci S, Distler O, Distler JH, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc--implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47 Suppl 5:v18-20.
54. Distler O, Distler JH, Scheid A et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res*. 2004 Jul 9;95(1):109-16.
55. Maurer B, Distler A, Suliman Y et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug 5.
56. Nevskaya T, Bykovskaia S, Lyssuk E et al. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26(3):421-9.
57. Avouac J, Meune C, Ruiz B et al. Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):394-9.
58. Avouac J, Vallucci M, Smith V et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Apr 19;15(2):R55
59. Herrick AL, Illingworth K, Blann A et al. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1996 Feb;55(2):122-7.
60. Konttinen YT, Mackiewicz Z, Ruuttila P et al. Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Rheumatol*. 2003 Sep;22(3):196-202.
61. Nomura S, Inami N, Ozaki Y et al. Significance of microparticles in progressive systemic sclerosis with interstitial pneumonia. *Platelets* 2008, 19:192-198.
62. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001, 104:2649-2652.

63. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90.
64. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Jr., Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Muller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J and Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-47.
65. Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23(5): 581-90.
66. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
67. Cervini C, Grassi W. Raynaud's phenomenon. *Rheum in Europe* 1996; 25: 111-3.
68. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 183-9.
69. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3023-3030.
70. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC et al. Skin score: a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1256-1263.
71. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-40.
72. Furst DE, Clements PJ, Steen VD et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.*

1998;25(1):84-8.

73. Brennan P, Silman A, Black C et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1992;31:457-60
74. Pope JE, Baron M, Bellamy N et al. Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1271-6.
75. 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.
76. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheum* 2003; 21(3) Suppl.29: 15-8.
77. Schmeiser T, Saar P, Jin D et al. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2471-8.
78. Thoua NM, Bunce C, Brough G et al. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1770-5.
79. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):22-9.
80. Robinson D, Jr., Eisenberg D, Nietert PJ et al. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001-2002. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):1157-66.
81. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2250-6.
82. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):123-9.
83. Benan M, Hande I and Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol*. 2007;26:349-54.
84. Steen, V. Recognition of the two types of lung involvement is important because their predictors and treatment differ. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 97-99.
85. Khanna D, Seibold JR, Wells A et al. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Lessons from Clinical Trials, Outcome Measures, and Future Study Design. *Curr Rheumatol Rev*. 2010;6(2):138-44.
86. Khanna D, Tseng CH, Farmani N et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma

- Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3078-85.
87. Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ et al. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(11):2454-9.
 88. Hesselstrand R, Wildt M, Bozovic G et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(7):1079-86.
 89. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet.* 1991;338(8768):661-2.
 90. Morgan C, Knight C, Lunt M et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):146-50.
 91. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2797-808.
 92. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada YMRM, Draeger H, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R166
 93. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):97-9.
 94. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v65-7.
 95. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63.
 96. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v59-61.
 97. Winklehner A, Berger N, Maurer B et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: the diagnostic accuracy of HRCT image series with high increment and reduced number of slices. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):549-52.
 98. Steen VD, Medsger TA. Risk factors for the development of isolated pulmonary hypertension (PHT) in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(suppl 9): S189.
 99. Steen V and Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in

patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:516-22.

100. Chung L, Domsic RT, Lingala B et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):489-95.

101. Galie N, Hoeper MM, Humbert M and Guidelines ESCCfP. 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.

102. Schwaiger JP, Khanna D, Coghlan gJ. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):515-25.

103. Avouac J, Airo P, Meune C et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010;37:2290-8.

104. Hachulla E, Carpentier P, Gressin and Itiner AIRSSI. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology.* 2009;48:304-8.

105. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapic F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J and Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:151-7.

106. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G and Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1940-6.

107. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123:344-50.

108. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study.

Arthritis Rheum. 2005;52:3792-800.

109. Humbert M, Gerry Coghlan J and Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2012;21:306-12.

110. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349

111. Gladue H, Steen V, Allanore Y, et al. Combination of echocardiographic and pulmonary function test measures improves sensitivity for diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: analysis of 2 cohorts. *J Rheumatol* 2013;40:1706–11.

112. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective-tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194–3201

113. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(1):181-90.

114. Follansbee WP. The cardiovascular manifestation of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol* 1986; 11: 241-98.

115. Follansbee WP, et al. A controlled clinical pathological study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990; 17: 656-62.

116. Ferri C, Valentini G, Cozzi F and Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of R. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002;81:139-53.

117. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 4:14-7.

118. D' Angelo WA, et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of 58 autopsy cases and matched controls. *Am J Med* 1969; 49: 428-440.

119. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North America* 1996;22:841-861.

120. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Yannick Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovascul Dis* 2010;103:46-52.

121. Fernandes F, et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: An endomyocardial biopsy study. *J Card Fail*

2003;9:311-317.

122. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:526-535.

123. Overbeek MJ, Mouchaers KT, Niessen HM et al. Characteristics of interstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration in right ventricles of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol* 2010;2010:604615.

124. Kerr LD, Spiera H. Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis. *Clinical cardiology*. 1993 Dec;16(12):895-9.

125. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA, Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J*. 1993 Jan;125(1):194-203.

126. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:249—53.

127. Kahan A, Nitenberg A, Foulst JM et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 637-646.

128. Kahan A, et al. Nicardipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 15:1395-1400.

129. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M et al. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus* 2005; 14:702-707.

130. Gustafsson R, Mannting F, Kazzam E et al. Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989;2:475-9.

131. Lekakis J, Mavrikakis M, Emmanuel M et al. Cold-induced coronary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(2):135-40.

132. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(1):87-102.

133. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, Shah SJ. Prevalence, prognosis and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):S30-7.

134. Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic M et al. Which factors impact myocardial

- function in systemic sclerosis? *Echocardiography* 2012 Mar;29(3):307-17.
135. Mele D, Censi S, La Corte R et al. Abnormalities of left ventricular function in asymptomatic patients with systemic sclerosis using Doppler measures of myocardial strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(11):1257-64
136. De Groote P, Gressin V, Hachulla E et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):31-6.
137. Maione S, Cuomo G, Giunta A et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5):721-7.
138. Rosato E, Maione S, Vitarelli A et al. Regional diastolic function by tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Rheumatol Int.* 2009;29(8):913-9.
139. D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S et al. Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2005 Dec;6(6):407-18.
140. Lee SW, Choi EY, Jung SY et al. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2 Suppl 58):S12-7.
141. Meune C, Allanore Y, Devaux JY et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1941-5.
142. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K et al. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography: relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *J Rheumatol.* 2010;37(5):993-9.
143. Schattke S, Knebel F, Grohmann A et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:3.
144. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest.* 2005;128(2):755-63.
145. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras S et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007;56:3827-36.

146. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;34: 2431-7.
147. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803-9.
148. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, et al. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol* 2006;33:2464-9.
149. Meune C, Allanore Y, Pascal O, et al. Myocardial contractility is early affected in systemic sclerosis: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:351-7.
150. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976;53(3):483-90.
151. Kazzam E, Caidahl K, Hallgren R et al. Mitral regurgitation and diastolic flow profile in systemic sclerosis. *Int J Cardiol* 1990;29(3):357-63.
152. Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L, Rubis P, Dziedzic H, Suchon E, et al. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta cardiologica*. 2011 Apr;66(2):159-65.
153. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemachromatosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:58-73.
154. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med* 1976;61:361-366
155. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS et al.. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 1985;79:183-192.
156. Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2078-2090.
157. Assassi S, Del Junco D, Sutter K et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1403-11.

158. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28(11):1259-66.
159. Bielous-Wilk A, Poreba M, Staniszewska-Marszalek E et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(3):251-7.
160. Di Franco M, Paradiso M, Riccieri V, et al. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1278–1283.
161. Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, et al. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:43–54.
162. Bienias P, Ciurzynski M, Glinska-Wielochowska M, et al. Heart rate turbulence assessment in systemic sclerosis: the role for the detection of cardiac autonomic nervous system dysfunction. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:355–360.
163. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol.* 2009;160:835-43.
164. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:19-24.
165. Ennis H, Vail A, Wragg E et al. A prospective study of systemic sclerosis-related digital ulcers: prevalence, location, and functional impact. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(6):483-6.
166. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):688-94.
167. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):180-3.
168. Cutolo M, M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology* 2013;52:1933-1940
169. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for

abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis & Rheumatism* 1981;24:1159-1165.

170. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:885–7.

171. Smith V, Pizzorni C, De Keyser F et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1092–6.

172. Kubo S, Tanaka Y. Usefulness of nailfold videocapillaroscopy for systemic sclerosis. *Inflammation & Regeneration* 2016;36:5.

173. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(10):1566-9.

174. Ricciari V, Vasile M, Iannace N et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(8):1525-8.

175. Ennis H, Moore T, Murray A et al. Further confirmation that digital ulcers are associated with the severity of abnormality on nailfold capillaroscopy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):376-7.

176. Herrick AL, Moore TL, Murray AK et al. Nail-fold capillary abnormalities are associated with anticentromere antibody and severity of digital ischaemia. *Rheumatology(Oxford)*. 2010;49(9):1776-82

177. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 861-78.

178. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:32-5.

179. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4398-403.

180. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185-2198.

181. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American

society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.

182. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–184.

183. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J 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.

184. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17:354–381.

185. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):901-3.

186. Symmons DP. Disease assessment indices: activity, damage and severity. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(2):267-85.

187. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3 Suppl 29):S39-41.

188. Medsger TA, Jr. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):545-8.

189. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G, Baumann G, Borges AC. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:3.

190. Mele D, Censi S, La Corte R, Lo Monaco A, Locaputo A, Ceconi C, et al. Abnormalities of left ventricular function in asymptomatic patients with systemic sclerosis using Doppler measures of myocardial strain. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1257–64.

191. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography* 2008;25:191–7.
192. Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic MM, Damjanov NN, Ostojic PM, Bonaci-Nikolic BN. Which factors impact myocardial function in systemic sclerosis? *Echocardiography*. 2012;29(3):307-17.
193. Spethmann S, Dreger H, Schattke S, Riemekasten G, Borges AC, Baumann G, Knebel F. Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(10):863-70.
194. Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, Borges AC, Schattke S, Burmester GR, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:13.
195. Yiu KH, Schouffoer AA, Marsan NA, Ninaber MK, Stolk J, Vlieland TV, Scherptong RW, Delgado V, Holman ER, Tse HF, Huizinga TW, Bax JJ, Schuerwegh AJ. Left ventricular dysfunction assessed by speckle-tracking strain analysis in patients with systemic sclerosis: relationship to functional capacity and ventricular arrhythmias. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3969-78.
196. Tigen K, Sunbul M, Ozen G, Durmus E, Kivrak T, Cincin A, Ozben B, Atas H, Direskeneli H, Basaran Y. Regional myocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients with fragmented QRS complexes. *J Electrocardiol*. 2014;47(5):677-83.
197. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, Kivrak T, Ozen G, Sari I, Direskeneli H, Basaran Y. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension. Speckle-tracking echocardiographic study. *Herz*. 2015;40(4):709-15.
198. Pigatto E, Peluso D, Zanatta E, Polito P, Miatton P, Bourji K, Badano LP, Punzi L, Cozzi F. Evaluation of right ventricular function performed by 3D-echocardiography in scleroderma patients. *Reumatismo*. 2015;66(4):259-63.
199. Mukherjee M, Chung SE, Ton VK, Tedford RJ, Hummers LK, Wigley FM, Abraham TP, Shah AA. Unique abnormalities in right ventricular longitudinal strain in systemic sclerosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6).

200. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878–84.
201. Dessein PH, Joffe BI, Metz RM, Millar DL, Lawson M, Stanwix AE. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Am J Med*. 1992;93(2):143-50.
202. Di Franco M, Paradiso M, Riccieri V, Basili S, Mammarella A, Valesini G. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1278-83.
203. Gigante A, Rosato E, Liberatori M, Barbano B, Cianci R, Gasperini ML, Sardo L, Marra AM, Amoroso A, Salsano F, Fiorentini A, Tubani L. Autonomic dysfunction in patients with systemic sclerosis: correlation with intrarenal arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):578-80.
204. Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010;3:43-54.
205. Morelli S, Piccirillo G, Fimognari F, et al. Twenty-four hour heart period variability in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1996;23:643–5.
206. Nordin A, Björnådal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K. Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):221-5.
207. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(3):321-31.
208. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
209. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–184.
210. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.

211. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, 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.
212. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17:354–381.

B i o g r a f i j a

Mr sci med dr Maja Zlatanović rođena je 03.05.1976. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i Treću beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1995/96. godine, gde je i diplomirala 2001. godine sa prosečnom ocenom 9.11. Opšti lekarski staž obavila je na Medicinskom fakultetu u Beogradu i stručni ispit položila 2002. godine. Od decembra 2002. godine zaposlena je u stalnom radnom odnosu u Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Poslediplomske magistarske studije na katedri iz kardiologije Medicinskog fakulteta u Beogradu upisala je 2001. godine, a magistarsku tezu pod nazivom „Korelacija promena na srcu sa oštećenjem srca i pluća u sistemske sklerozi“ odbranila je u julu 2006.godine. Specijalizaciju iz interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sprovodila je u periodu od novembra 2004. godine do januara 2009. godine kada je položila specijalistički ispit sa odličnom ocenom. U novembru 2010. godine upisala je užu specijalizaciju iz reumatologije, a usmeni ispit iz ove oblasti položila u aprilu 2012. godine sa ocenom 10. Tokom 2005. godine ovladala je tehnikom kapilaroskopskog pregleda od kada samostalno izvodi ovu dijagnostičku metodu u Institutu za reumatologiju. Autor ili koautor je u preko 50 naučno-istraživačkih bibliografskih jedinica (od toga 10 radova štampanih in extenso u kategorijama M21 i M22).

Završila je brojne internacionalne kurseve u organizaciji Evropske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) i učestvovala u zvaničnim naučnoistraživačkim projektima: za rano otkrivanje obolelih od sistemske skleroze u okviru EUSTAR udruženja od 2011.-2013.g. (*VEDOSS* - Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis) i za ranu dijagnozu hroničnih artritisa od 2011.-2014.g (Projekat Udruženja reumatologa Srbije podržan od Ministarstva Zdravlja).

Član je reumatološke sekcije SLD, kao i Udruženja reumatologa Srbije od 2002. godine, a u periodu od januara 2015.g. do decembra 2016.g. obavljala je funkciju sekretara reumatološke sekcije SLD. Od stranih jezika govori engleski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Maja B. Zlatanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“ Uticaj sistemske skleroze na građu i funkciju srca i perifernu mikrocirkulaciju”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 27. 04. 2018.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Maja B. Zlatanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada " Uticaj sistemske skleroze na građu i funkciju srca i perifernu mikrocirkulaciju"

Mentor Prof. dr Nemanja Damjanov

Potpisani Maja B. Zlatanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 27. 04. 2018.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“ Uticaj sistemske skleroze na građu i funkciju srca i perifernu mikrocirkulaciju”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 27. 04. 2018.

Potpis doktoranda