

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Vladimir V. Vasilev

**PREDIKTORI KORONARNE BOLESTI
KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM
ARTRITISOM, PRIMARNIM SJÖGREN
SINDROMOM, SISTEMSKOM
SKLEROZOM I SISTEMSKIM
ERITEMSKIM LUPUSOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Vladimir V. Vasilev

**PREDICTORS OF CORONARY
ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS, PRIMARY
SJOGREN SYNDROME, SYSTEMIC
SCLEROSIS AND SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

Mentor 1: Prof. dr Arsen Ristić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Mentor 2: Doc. dr Goran Radunović, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komisija u sastavu:

Prof. dr Goran Stanković, redovni profesor, redovni član SANU
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet,

Prof. dr Vladan Vukčević, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Miloje Tomašević, redovni profesor, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

PREDIKTORI KORONARNE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM, PRIMARNIM SJÖGREN SINDROMOM, SISTEMSKOM SKLEROZOM I SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Sažetak

Uvod: Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta u svetu i najčešći vid komorbiditeta kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE), primarnim Sjögrenovim sindromom (SjS), sistemskom sklerozom (SSc) i reumatoidnim artritisom (RA). Hronična inflamacija u reumatskim bolestima može uticati na ubrzani razvoj KVB. Iako su faktori rizika za razvoj KVB u opštoj populaciji detaljno ispitivani i danas dobro poznati, kod pacijenata sa hroničnim reumatskim bolestima do sada nisu precizirani specifični faktori rizika za razvoj KVB, kao i njihova veza sa tradicionalnim faktorima rizika, čime bi se objasnila povećana incidenca KVB kod ovih bolesnika.

Cilj: Odrediti učestalost karotidne i koronarne ateroskleroze kod pacijenata sa SLE, SjS, SSc i RA primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda, odrediti težinu koronarne ateroskleroze primenom SYNTAX skora, ispitati koja od neinvazivnih dijagnostičkih metoda je najpouzdanija u proceni verovatnoće pojave koronarne bolesti u odnosu na nalaz selektivne koronarografije i analizirati učestalost i značajnost koronarne i karotidne ateroskleroze u odnosu na terapiju kojom su bolesnici lečeni.

Materijal i metode: Ova studija preseka je obuhvatila 203 ispitanika koji nisu imali anginu pectoris niti prethodni infarkt miokarda (25 muškaraca, 12,3 %) prosečne starosti 58 ± 11 godina, sa potvrđenom dijagnozom RA (52 pacijent), SjS (50 pacijent), SSc (51 pacijent) i SLE (50 pacijent) koji se lečeni na Institutu za reumatologiju i u Univerzitetском kliničkom centru Srbije u Beogradu. Svim bolesnicima su određivani markeri inflamacije (sedimentacija eritrocita-SE, C-reaktivni protein-CRP), krvna slika, antinuklearna antitela (ANA) i lipidni status. Svim pacijentima je urađen ultrazvučni pregled karotidnih i femoralnih arterija sa određivanjem debljine intimo-medijalnog kompleksa (IMT) na obostranoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i obostranoj zajedničkoj femoralnoj arteriji. Svim bolesnicima je urađena i transtorakalna ehokardiografija i stres ehokardiografija (SEHO). Kod bolesnika sa miokardnom ishemijom dokazanom na SEHO testu je urađena selektivna koronarografiju sa određivanjem SYNTAX skora. Takođe, pacijentima koji su imali kliničke i ehokardiografske znake moguće plućne

hipertenzije je urađena kateterizacija desnog srca sa merenjem minutnog volumena termodilucionom metodom uz korišćenje Swan-Ganz katetera. Kod svih bolesnika je urađena MSCT koronarografija na kojoj je određen kalcijum skor.

Rezultati: Od 203 bolesnika koji su uključeni u studiju pozitivan SEHO test imalo je 34 (16,8 %). Kod 32 (94,1 %) bolesnika je urađena selektivna koronarografija, dok su 2 bolesnika odbila invazivnu koronarografiju. Od 32 bolesnika, 18 (56,3 %) je imalo koronarnu bolest, najviše među bolesnicima sa SSc 7/18 (38,9 %), zatim sa RA 5/18 (27,8 %), sa SjS 5/8 (27,8 %), a najmanje kod bolesnika sa SLE 1/4 (5,6 %), bez statistički značajne međugrupne razlike ($p=0,494$). U ukupnoj ispitivanoj populaciji debljinu karotidnog intimo-medijalnog kompleksa (IMT) $\geq 0.9\text{mm}$ je imalo 139/203 (68,5 %) bolesnika. Ustanovljena je statistički značajna razlika prosečnih vrednosti IMT između ispitivanih subpopulacija (SSc 1.44 ± 0.88 mm vs RA 1.27 ± 0.62 mm vs SjS 1.17 ± 0.52 mm vs SLE 0.91 ± 0.27 mm, $p<0.001$). Od neinvazivnih metoda za dijagnozu koronarne bolesti najbolju pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) je imao SEHO test (PPV 56,3 %), zatim umereno visok i visok kalcijumski skor (>1)(PPV 45 %) dok je povećan IMT bio granično značajan za postojanje koronarne bolesti ($p=0,05$) sa niskom specifičnošću od 11,5 %. Od 18 bolesnika koji su na invazivnoj koronarografiji imali najmanje jednu koronarnu bolest je određivan SYNTAX I skor, a kod 5 (27,7 %) kod kojih je indikovana revaskularizacija mokarda je određen SYNTAX II skor. Prosečan SYNTAX II skor iznosio je $43,9 \pm 6,9$. Jedan pacijent sa RA imao je SYNTAX score II koji je iznosio 47,6, kod 4 pacijenata sa SSc SYNTAX score II $43,3 \pm 8,57$ i 1 pacijent sa SjS imao je SYNTAX score II 42,3, bez statističke značajne međugrupne razlike ($p=0,981$). Od 18 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću značajno više je bilo na monoterapiji (13/18) u odnosu na kombinovanu (5/18) terapiju za osnovnu bolest (72.2 % vs 27.8 %, $p=0.014$).

Zaključak: Bolesnici sa hroničnim reumatološkim oboljenjima (RA, SLE, SjS i SSc) imaju povećan rizik za nastanak i koronarne i karotidne aterosklerotske bolesti. Kod ovih bolesnika SYNTAX skor odlično korelira sa težinom koronarne bolesti, a od neinvazivnih dijagnostičkih metoda kao najpouzdaniji za detekciju koronarne bolesti se pokazao SEHO test. U prevenciji KVB kod bolesnika sa reumatskim bolestima, pokazan je koristan efekat kombinovane terapije u odnosu na monoterapiju.

Ključne reči: koronarna bolest, reumatske bolesti, SEHO test, SYNTAX skor, kalcijumski skor, intima-medija indeks

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiologija

UDK broj

PREDICTORS OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, PRIMARY SJÖGREN SYNDROME, SYSTEMIC SCLEROSIS, AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the world and the most common type of comorbidity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), primary Sjögren's syndrome (SjS), systemic sclerosis (SSc), and rheumatoid arthritis (RA). Chronic inflammation in systemic rheumatic diseases can contribute to the development of CVD. Although risk factors for the CVD in the general population are well known, in patients with chronic rheumatic diseases risk factors for the CVD have not been specified as well as their connection with traditional risk factors, which would explain the increased incidence of CVD in these patients.

Objective: To determine the presence of carotid and coronary atherosclerosis in patients with SLE, SjS, SSc and RA, using non-invasive cardiovascular diagnostic methods, determine the severity of coronary atherosclerosis in these patients using the SYNTAX score, determine which of the non-invasive diagnostic methods is the most reliable to predict coronary artery disease (CAD) in these patients and analyse of the prevalence and significance of coronary and carotid atherosclerosis in relation to the background rheumatological therapy.

Material and methods: This cross-sectional study included 203 subjects with autoimmune rheumatid diseases (25 males; 12.3 %, mean age 58±11 years; 52 RA patients, 50 SjS patients, 51 SSc patients, and 50 SLE patients) treated at the Institute of Rheumatology and University Clinical Center of Serbia in Belgrade. In all patients we measured markers of inflammation (erythrocyte sedimentation rate-SE, C-reactive protein, antinuclear antibodies-ANA, and lipid status. All patients underwent vascular ultrasound (Doppler) exam of the carotid and femoral arteries including measurements of intima-media thickness (IMT) at the level of both common carotid arteries and common femoral arteries. Transthoracic echocardiography and stress echocardiography (SECHO) were also performed in all patients. Patients with a positive SECHO test for myocardial ischemia were referred for selective coronary angiography with SYNTAX score determination. Patients with symptoms and echocardiography signs of possilbe pulmonary hypertension underwent right heart catheterization and measurement of cardiac output using

thermodilution method and Swan-Ganz catheter. All patients underwent MSCT coronary angiography with estimation of the calcium score.

Results: Out of 203 patients included in the study, 34 (16.8 %) had evidence of ischemia on SECHO test. In 32 (94.1 %) patients selective coronary angiography was performed, and 2 patients refused the procedure. Out of these 32 patients, 18 (56.3 %) had CAD. Most patients with CAD were among patients with SSc 7/18 (38.9 %), followed by RA 5/18 (27.8 %), SjS 5/18 (27.8 %), and SLE 1/18 (5.9 %), but without a statistically significant difference between the groups ($p = 0.494$). In the entire study population 139/203 (68.5 %) had an increased intima-media thickness (IMT) with statistically significant difference between the groups (SSc 1.44 ± 0.88 mm vs RA 1.27 ± 0.62 mm vs SjS 1.17 ± 0.52 mm vs SLE 0.91 ± 0.27 mm, $p < 0.001$). Among the non-invasive methods for the diagnosis of CAD, the SECHO test had the highest positive predictive value (PPV 56.3 %), followed by a moderately high and high calcium score (> 1) with a PPV of 45 %, while an increased IMT was borderline significant ($p = 0.05$) and with a very low specificity of 11.5 %. Out of the 18 patients with CAD, 5 (27.7 %) were indicated for coronary revascularization (mean SYNTAX II score 43.9 ± 6.9). One patient with RA had SYNTAX score II of 47.6, 4 patients with SSc had SYNTAX score II of 43.3 ± 8.6 and 1 patient with SjS had SYNTAX score II of 42.3, with no statistical significance between the groups ($p = ns$). Majority of patients with proven CAD were on monotherapy for their chronic rheumatic diseases (13/18 (72.2 %) vs 5/18 (27.8 %) on combination therapy, $p = 0.014$).

Conclusion: Patients with chronic rheumatic diseases (RA, SLE, SjS, and SSc) have an increased risk of developing both coronary and carotid atherosclerotic disease. In these patients, the SYNTAX score correlates well with the severity of CAD, and from non-invasive diagnostic methods, the SECHO test had the best predictive value for the detection of CAD. In the prevention of CVD in patients with chronic rheumatic diseases the benefit of combination therapy over monotherapy CVD was demonstrated.

Keywords: coronary heart disease, chronic rheumatic diseases, SECHO test, SYNTAX score, calcium score, intima-media thickness

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Cardiology

UDC number

SADRŽAJ

1	UVOD.....	5
1.1	Reumatoidni artritis.....	5
1.2	Komorbiditeti kod reumatoidnog artritisa.....	7
1.3	Dijagnostičke procedure kod pacijenata sa RA.....	11
1.4	Sjögrenov sindrom.....	12
1.4.1	Etiopatogeneza SjS-a	13
1.4.2	Lečenje SjS-a	14
1.4.3	Rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom.....	15
1.5	Systemic lupus erythematosus (Sistemski Eritemski Lupus).....	16
1.5.1	Klinička slika	16
1.5.2	Diferencijalna dijagnoza i lečenje.....	18
1.5.3	Rizik od pojave KVB kod pacijenata sa dijagnozom lupusa.....	18
1.6	Sistemska skleroza	19
1.6.1	Etiologija i patogeneza.....	20
1.6.2	Klinička slika sistemske skleroze	23
1.6.3	Kardiološke manifestacije kod obolelih od SSc	23
1.7	Funkcionalne tehnike	26
1.8	Anatomske tehnike.....	27
1.9	Dijagnostička tačnost	28
1.9.1	Funkcionalne tehnike	28
1.9.2	Miokardna kontrastna ehokardiografija i kontrastna magnetna rezonanca	28
1.10	Anatomske tehnike.....	29
1.10.1	Kalcijumski skor koronarnih arterija	29
1.10.2	Neinvazivna MR angiografija.....	29
1.10.3	Neinvazivna multiSLEjsna kompjuterizovana tomografija (MSCT)	29
1.10.4	Neinvazivna angiografija putem emisione kompjuterske tomografija (EBCT) ...	30
1.11	Detekcija koronarne bolesti.....	30
1.11.1	Razlike između funkcionalne i anatomske dijagonostike.....	30
1.12	Stresna ehokardiografija.....	30

1.13	Kalcijumski skor koronarnih arterija.....	31
1.14	Potreba za skriningom asimptomatskih pacijenata sa autoimunim reumatdkim bolestima	31
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
3	MATERIJAL I METODE	34
3.1	Ultrazvučna (Doppler) ispitivanja.....	35
3.2	Ehokardiografsko ispitivanje	35
3.3	Stres ehokardiografija	36
3.4	CT- angiografija	37
3.5	Koronarografija	37
3.6	Statistička metodologija	38
4	REZULTATI	40
4.1	Karakteristike ispitanika ukupno i prema grupama.....	40
4.1.1	Demografske karakteristike, prisustvo rizika za kardiovaskularna oboljenja u ukupnom uzorku	40
4.1.1.1	Body mass index kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima	42
4.1.1.2	Krvni pritisak i puls kod pacijenata sa hroničnim zapaljenskim reumatskim bolestima.....	43
4.1.2	Analiza multipnih faktora rizika za KVB u ukupnom uzorku.....	44
4.1.2.1	Pušenje kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima	46
4.1.2.2	Lipidni status kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima.....	47
4.1.2.3	Dijabetes mellitus kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima.....	47
4.1.3	Demografske karakteristike, prisustvo rizika za kardiovaskularna oboljenja u grupama	48
4.2	Terapija autoimune bolesti i vreme trajanja bolesti	52
4.2.1	Terapija autoimune bolesti i vreme trajanja bolesti u grupama.....	56
4.2.2	Ostala terapija u ukupnom uzorku	58
4.3	Biohemijske analize u ukupnom uzorku i među grupama	60
4.3.1	Hematološke analize u ukupnom uzorku i među grupama.....	60
4.3.2	Faktori inflamacije	61
4.4	Faktori rizika za KVB među grupama	62
4.5	Rezultati ehokardiografskog pregleda u ukupnom uzorku i u grupama	63
4.5.1	Odabrani ehokardiografski parametri kao uslov za dijastolnu disfunkciju u grupama.	70
4.6	Hipertrofija zidova leve komore,i koronarna bolest.....	72
4.7	RISC SCORE	74

4.7.1	Risc Score ukupnom uzorku	74
4.7.2	Korelacija Risc Score i IMT ,Syntax Scor-a i Ca Scora	76
4.7.3	ESC Risc Score među grupama	77
4.7.4	ESC Risc Score i koronarna bolest	78
4.8	Ishod koronarografije ukupno i prema grupama	79
4.8.1	Ishod koronarografije ukupno	79
4.8.2	Syntax score i neinvazivne dijagnostičke metode	81
4.8.3	Ishod koronarografije u grupama	85
4.8.4	Povezanost faktori rizika za KVB u odnosu na Syntax score , ukupno i prema grupama.	87
4.8.5	Ishod i koronarna bolest u ukupnom uzorku	88
4.8.6	Ishod i karotidna bolest u ukupnom uzorku	90
4.9	Kalcijum skor (CS)	91
4.9.1	Kalcijum skor i rizik za koronarnu bolest (MSCT metodom)	91
4.9.2	Agatson score ukupno i prema grupama	93
4.9.3	Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika	94
4.9.4	Kalcijumski skor u odnosu na faktore rizika u grupama	96
4.9.4.1	Kalcijumski skor i faktori rizika u grupi sa reumatoidnim artritismom	96
4.9.4.2	Kalcijumski skor i faktori rizika u grupi sa sistemskom sklerozom	98
4.9.4.3	Kalcijum skor i faktori rizika u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom	100
4.9.4.4	Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom.	103
4.10	Doppler krvnih sudova	105
4.10.1	Intima - medija tiknes (IMT)	105
4.10.2	Intima - medija tiknes (IMT) i faktori rizika u ukupnom uzorku	107
4.10.3	Intima - medija tiknes (IMT) u grupama	109
4.11	Stres-eho test	110
4.11.1	Rezultati Stres-eho testa u ukupnom uzorku	110
4.11.2	Rezultati Stres-eho testa u grupama	113
4.11.3	Merenja odabranih parametara u naporu u grupama	114
4.11.4	Poređenje pojave plućnog pritiska (SPDK) u miru i u naporu ukupno u grupama u odnosu na rezultat Stres-eho testa , koronarnu i karotidnu bolest	118
4.12	Koronarna bolest	123
4.12.1	Koronarna bolest u ukupnom uzorku	123
4.12.2	Koronarna bolest u grupama	127

4.12.3	Terapija autoimune bolesti i koronarna bolest.....	129
4.12.4	Praćenje ispitanika po grupama u odnosu na trajanje autoimune bolesti	131
4.12.5	Koronarna bolest u odnosu na vreme trajanja autoimune bolesti u grupama	133
4.12.6	Koronarna bolest i ishod u ukunom uzorku.....	133
4.12.7	Koronarna bolest i ishod u grupama	136
4.13	Karotidna bolest	138
4.13.1	Karotidna bolest ukupno	138
4.13.2	Karotidna bolest u grupama	141
4.13.3	Karotidna bolest u odnosu na terapiju i na vreme trajanja bolesti u grupama.....	143
4.14	Koronarna i karotidna bolest ukupno i u grupama.....	144
4.15	Prediktori pojave koronarne bolesti	145
4.15.1	Prediktori koronarne bolest u ukupnom uzorku.....	145
4.15.2	Prediktori koronarne bolest u grupi sa reumatoidnim artritisom	147
4.15.3	Prediktori koronarne bolest u grupi sa sistemskom sklerozom	149
4.15.4	Prediktori koronaarne bolest u grupi sa sistemskim eritemskim Lupusom	151
4.15.5	Prediktori koronaarne bolest u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom	151
4.16	Prediktori pojave karotidne bolesti	153
4.16.1	Prediktori karotidne bolest u ukupnom uzorku.....	153
4.16.2	Prediktori karotidne bolest u grupi sa reumatoidnim artritisom	155
4.16.3	Prediktori karotidne bolest u grupi sa sistemskom sklerozom.....	156
4.16.4	Prediktori karotidne bolest u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom	157
4.16.5	Prediktori karotidne bolest u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom	159
4.17	Prediktori ishoda u ukupnom uzorku	160
4.18	H ₂ FPEF kao prediktor prisustva ateroskleroze kod pacijenata sa sistemskom bolešću vezivnog tkiva	161
4.18.1	Ehokardiografski parametri u odnosu na rezultat Stres-eho testa i ateroskleroze	163
4.18.2	Prediktori ateroskleroze i pozitivnog stres-eho testa	164
4.18.3	ROC analiza H ₂ FPEF kod pojave ateroskleroze	166
5	DISKUSIJA.....	169
6	ZAKLJUČCI	179
7	LITERATURA	180

1 UVOD

Pacijenti sa inflamatornim reumatskim oboljenjima imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Visok rizik za kardiovaskularnu patologiju kod ovih pacijenata nije samo posledica tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika (starost, pol, porodična istorija, pušenje, sedentarni način života, holesterol), već i hronične upale i autoimunog odgovora. Značajna uloga inflamacije u razvoju bolesti srca i krvnih sudova je prepoznata relativno skoro.

(1)

Upala je upravo ključna za vaskularnu disfunkciju kod pacijenata sa autoimunim inflamatornim bolestima. Hronična upala i autoimunost mogu dovesti do ubrzane ateroskleroze. Markeri visoke aktivnosti bolesti ili rezultati ozbiljnosti bolesti povezani su sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.(2) Autoimuno-inflamatorne reumatske bolesti, kao što su reumatoidni artritis (RA), sistemski eritematozni lupus (SLE), sistemska skleroza (SSc) i Sjögrenov sindrom (SjS) povezane su sa ubrzanom aterosklerozom koja dovodi do povećanog kardiovaskularnog rizika. U taj proces su uključene inflamatorne ćelije, hemokini, citokini, proteaze, autoantitela i adhezioni receptori, koji mogu direktno uticati na sve strukture kardiovaskularnog sistema, poput miokarda, srčanih zalistaka, perikarda, provodnog sistema i koronarnih arterija.(3)

Kardiovaskularni poremećaji mogu biti blagi i klinički tihi, ali u nekim slučajevima mogu postati ozbiljni i opasni po život. Povećani morbiditet i mortalitet zahtevaju ranu dijagnozu i lečenje.

1.1 Reumatoidni artritis

Reumatoidni arthrititis (RA) je hronično, multisistemsko, autoimuno oboljenje nepoznate etiologije, čija je glavna klinička manifestacija sinovitis perifernih zglobova (4). Ovo oboljenje je ubikvitarno, nevezano za rasu, koje je znatno češće kod žena nego kod muškaraca (2-3 puta). Međutim sa starenjem se taj odnos smanjuje na 1,2:1 (4). Sa starenjem se povećava učestalost bolesti i najčešće se javlja kod bolesnika uzrasta 35 do 50 godina. Sama bolest obično ima nespecifičan i postepen početak dok su sponatane remisije dosta retke (samo kod 5-10 % bolesnika). Ukoliko dođe do destrukcije kosštanog tkiva značajno je narušen kvalitet života. Klinički znaci artritisa su: bol, otok i osetljivost i ograničena funkcija zgloba. Najspecifičniji simptom bolesti je jutarnja ukočenost zahvaćenih zglobova koja traje duže od 30 minuta.

Bolest je udružena sa povećanjem opšteg mortaliteta i smanjenjem očekivane dužine života što se uprkos napretku u lečenju nije promenilo poslednjih nekoliko decenija (8). Smatra se da je uzrok tome nekontrolisana imunološka-zapaljenska aktivnost koja određuje stepen agresivnosti bolesti i dovodi do ubrzane ateroskleroze. Posledica toga je prevremeni razvoj KVB, pre svega ishemijske bolesti srca (IBS), koje se danas ističu kao vodeći uzrok mortaliteta kod ovih bolesnika (11,12). Od drugih kardiovaskularnih manifestacija u RA se najčešće javljaju perikarditis, valvularne mane i miokarditis (11). Čak 35-50 % svih smrtnih ishoda ovih bolesnika se pripisuje KVB. Prvi korak u stvaranju aterosklerotskog plaka je oštećenje endotela koje nastaje pod uticajem različitih faktora, pri čemu se poseban značaj imaju ćelije zapaljenja (makrofagi, limfociti, monociti, NK ćelije) i različiti medijatori zapaljenja (C reaktivni protein, fibrinogen, interleukin-1 – IL1, interleukin-6 – IL6, faktor tumorske nekroze alfa - TNF- α).

Svi faktori koji dovode do oštećenja endotela uzorkuju aktivaciju i proliferaciju inflamatornih ćelija, glatkih mišićnih ćelija, produkcije različitih citokina, faktora rasta kao i drugih medijatora koji podstiču progresiju ateroskleroze. Danas je poznato da hronična, inflamatorna stanja ubrzavaju aterosklerozu jer se i sama ateroskleroza danas smatra inflamatornim procesom. Istraživanja su pokazala da neka oboljenja i navike ubrzavaju pojavu ateroskleroze. Udruženost dva ili više faktora rizika dovodi do njihovog kumulativnog efekta na razvoj IBS. Epidemiološke studije su dokazale vezu između tradicionalnih faktora rizika i pojave KVB a kao najvažniji su se izdvojili starost, pol, povišen krvni pritisak, dijabetes, dislipidemija, pušenje, pozitivna porodična anamneza, smanjena fizička aktivnost i gojaznost (13).

Bolesnici sa RA imaju visok rizik za nastanak KVB. U dve velike meta analize koje obuhvataju više od 150 000 pacijenata, relativan rizik za pojavu KVB u bolesnika sa RA je bio 1.48, a standardizovani stepen mortaliteta 1.5 u odnosu na opštu populaciju (8). U studijama je pokazano da se hipertenzija često javlja kod bolesnika sa RA. Povećane vrednosti holesterola i odnos među frakcijama tesno su povezani sa stepenom aktivnosti bolesti kao i sa pojavom IBS. Pozitivna porodična istorija infarkta miokarda pre 60. godine češće postoji kod žena sa RA (42 %) nego kod onih bez RA (26 %) (14).

Kod pacijenata sa RA su obično simetrično zahvaćeni mali zglobovi šaka i stopala, metakarpofalangealni zglobovi, zglobovi ručja, proksimalni interfalangealni zglobovi, metatarzofalangealni zglobovi, skočni zglobovi ali i kolena, kukovi, ramena. Zahvatanje temporomandibularnog zgloba nekad bude prva manifestacija bolesti i može da bude takođe

obostrano. Izuzetno retko se sreće zahvatanje vratnog dela kičme u smislu atlanto-aksilane dislokacije.

Vanzglobne manifestacije obuhvataju subkutane i pulmonalne noduse, episkleritis i skleritis i intersticijalnu fibrozu dok se perikarditis, vaskulitis, mononeuritis multiplex znatno ređe sreću.

Tipičan nalaz je ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i povišen nivo C reaktivnog proteina (CRP). Trombocitoza se sreće kod ovih bolesnika kao nespecifičan pokazatelj inflamacije kao i anemija hronične bolesti. (1). Infalatorni proces u zglobovima dovodi do destrukcije hrskavice i koštanog tkiva sa stvaranjem cista i erozija. Ove promene su klasifikovane u četiri anatomskih stadijuma prema Štajnbrockerovoj skali (*Steinbrocker*) (15):

I stadijum: jukstaartikularna osteoporoza,

II stadijum: suženje zglobnog prostora, pojava subkortikalnih cista i manjih erozija,

III stadijum: veće erozije i destrukcije hrskavice kosti,

IV stadijum: subluksacija ili ankiloza zahvaćenih zglobova.

Uporedo sa oštećenjem zglobova može se razviti i tenosinovitis sa posledičnom rupturom tetiva. Vremenom dolazi do razvoja tipičnih deformacija za RA: ulnarna devijacija prstiju šaka, subluksacije i kontrakture, interosealna hipotrofija (16). Kod ovih bolesnika često se javlja osteoporoza zbog hroničnog inflamatornog stanja, slabije pokretljivosti kao i primene kortikosteroidne terapije. Svakodnevne aktivnosti su kod većine bolesnika poremećene i narušene. Sama bolest jako narušava i radnu sposobnost ovih bolesnika jer oko 33 % bolesnika nakon 5 godina neće biti sposobno za rad, a posle 10 godina čak polovina njih će imati značajne funkcionalne deficite (17). Očekivan životni vek kod bolesnika sa RA je samnjen (za 5-10 godina), međutim bolesnici koji imaju dobar terapijski odgovor obično imaju manji mortalitet (18) i dug život.

1.2 Komorbiditeti kod reumatoidnog artritisa

RA i KVB je poznata već mnogo godina. Naime, David Pitcairn 1788. godine skreće pažnju na čestu pojavu bolesti srca kod bolesnika sa reumatskim oboljenjima, a godinu dana kasnije Edward Jenner ukazuje na pojavu oboljenja srca kod pacijenata nakon akutne reumatske

bolesti (19). Početkom XIX veka, 1812. godine William Wells prvi objavljuje rad pod nazivom "Reumatizam srca" u kojem naglašava udruženost RA i bolesti srca uz prikaze slučajeve (20).

Krajem XIX veka razdvaja se akutni od hroničnog reumatizma, a početkom XX veka postaje jasno da srce može biti zahvaćeno u obe bolesti i reumatskoj groznici i RA (20). Na početku XXI veka pokazano je da su KVB i druge bolesti, koje nastaju kao posledica ateroskleroze, odgovorne za skraćenje životnog veka bolesnika sa RA.

Životni vek bolesnika sa RA kraći je u proseku za oko 3 do 18 godina (4) u poređenju sa opštom populacijom. Epidemiološke studije su jasno pokazale da je, u odnosu na opštu populaciju, mortalitet bolesnika sa RA znatno veći. Danas je poznato da su KVB jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod ovih bolesnika. Povećana je prevalenca infarkta miokarda, srčane dekompenzacije i moždanog udara. Relativni rizik (RR) za pojavu infarkta miokarda kod žena koje boluju od RA je oko 2, odnosno žene sa RA imaju 2 puta veću šansu da razviju IM u odnosu na žene bez RA- Rezultati ranijih studija su pokazale da je jedan najčešćih uzroka smrti bolesnika od RA koronarna bolest koja se čak javlja u mlađoj životnoj dobi u odnosu na opštu populaciju (8).

Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika, uključujući muški pol, pozitivnu porodičnu anamnezu, starost, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, gojaznost, pušenje, ne objašnjavaju u potpunosti povećanu učestalost KVB kod pacijenata sa RA (13). Nastanak ateroskleroze, koja se obično razvija si tokom dužeg perioda vremena asimptomatski, povezan je s brojnim faktorima rizika uključujući mnoge nezdrave životne navike kao i genetske faktore.

Danas se smatra da je ubrzana ateroskleroza kod RA posledica hronične inflamacije niskog stepena i oksidativnog stresa (21). Ateroskleroza započinje tako što uled zapaljenja sinovije dolazi do oslobađanja različitih citokina koji sistemskim delovanjem oštećuju i aktiviraju endotelne ćelije kao i makrofage iz kojih se onda oslobađaju medijatori zapaljenja kao i dodatne količine citokina, među kojima je i IL-6 koji stimuliše sintezu proteina akutne faze, između ostalih i CRP-a, koji sa ostalim inflamatornim citokinima dalje aktivira endotelne ćelije posredstvom NF- κ B sistema (22).

Aktivirani NF- κ B signalni put inhibira stvaranje azot monoksida (NO), indukuje sintezu dodatnih inflamatornih citokina, endotelina 1, adhezijskih molekula, tkivnog faktora koagulacije, inhibitora plazminogen aktivatora 1 ali i sprećava diferencijaciju endotelnih progenitornih ćelija kostne srži u funkcionalne endotelne ćelije. Ovaj proces dovodi do

stvaranja aterosklerotskih plakova u kojima same, sada oštećene, endotelne ćelije počinju da stvaraju CRP, a od ranije je poznato da je povišen nivo CRP-a u opštoj populaciji povezan sa nastankom aterosklerotskog plaka. (23). Slobodni radikali kiseonika, oksidovani LDL kao i drugi slobodni radikali koji nastaju u zapaljenju takođe imaju značajnu ulogu u oštećenju endotela i nastanku ateroskleroze.

Pored uloge u nastanku ateroskleroze, pretpostavlja se da oksidativni stres ima značajnu ulogu i u patogenezi tkivnih oštećenja kod RA (24).

Oštećenje endotela kod pacijenata sa RA dovodi do endotelne disfunkcije koja se manifestuje nemogućnošću endotela da adekvatno reaguje na vazodilatatorne stimuluse (25). Endotelna disfunkcija se dokazuje ili ultrazvučnim određivanjem vazodilatacije posredovane protokom krvi - *flow mediated vasodilatation* (FMV) ili određivanjem nivoa asimetričnog dimetilarginina (ADMA) u plazmi (26).

Zadebljanje intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija danas predstavlja rani klinički marker ateroskleroze, a ehokardiografsko određivanje koronarne rezerve protoka, primenom adenzina ili dipiridamola, markerom koronarne bolesti sa visokom osetljivošću (>90 %) (27). Mnogi istraživači navode da je za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti važno vršiti odabir bolesnika sa RA (koji nemaju simptoma i znakova KVB) za ispitivanje endotelne disfunkcije i/ili oštećenja koronarne mikrocirkulacije. Zato se kod ovih bolesnika predlažu se redovni neinvazivni ultrazvučni pregledi, određivanje nivoa ADMA u plazmi kao i ehokardiografsko određivanje koronarne rezerve protoka da bi se utvrdio stepen oštećenja endotela (25). Kako inflamacija ubrzava aterosklerozu, vrlo je važno smanjiti sistemsku inflamaciju u RA jer može doprineti poboljšanju kardiovaskularne prognoze. Smirivanjem upalnog procesa kod RA primenom bioloških lekova i/ili efikasnih sistemskih lekova povezano je sa smanjenjem rizika od razvoja KVB.

Hipertenzija je veoma važan faktor rizika za razvoj KVB, koji je znatno češći u opštoj populaciji u odnosu na ostale tradicionalne faktore rizika (28). Poznato je da hipertenzija povećava rizik od koronarne i cerebrovaskularne bolesti u opštoj populaciji. Rizik za razvoj KVB u opštoj populaciji raste sa povećanjem sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska, i to za 2 puta sa povećanjem sistolnog krvnog pritiska za 20 mmHg i/ili dijastolnog za 10 mmHg dijastolnog (28). Naime, pokazano je da kod pacijenata sa RA hronična upala može dovesti do povećanja krstosti zidova krvnih sudova (arterija), jednog od razloga povišenog sistolnog pritiska,

što povezuje inflamaciju i hipertenziju kod ovih bolesnika. Smatra se da sistemska inflamacija dovodi do endotelne disfunkcije, oštećenja mikrocirkulacijske reaktivnosti, povećane krstosti zidova arterija i tako povećanju krvnog pritiska tj. hipertenziji (29, 30). Lekovi koji se koriste za tretman primerne bolesti kod bolesnika sa RA (NSAIL, koksibi, glukokortikoidi i neki sistemski lekovi kao npr. leflunomid i ciklosporin) mogu, takođe, uzrokovati manje ili veće povećanje krvnog pritiska (30).

Grupa Grčkih istraživača je utvrdila visoku učestalost (70 %) hipertenzije kod bolesnika sa RA, pri čemu kod značajanog broja bolesnika sa HTA u ovoj studiji (35 % muškaraca i 41 % žena) sama HTA nije bila dijagnostikovana zbog čega nisu ni bili lečeni (28). Uprkos visokoj učestalosti hipertenzije i značaja njenih komplikacija, njeno lečenje je dosta neadekvatno kako u opštoj tako i u populaciji ovih bolesnika. Činjenica da je optimalna terapija hipertenzije smanjuje pojavu moždanog udara (40%), infarkta miokarda (20%) i srčanog zastoja (više od 50%) u opštoj populaciji ukazuje na značaj održavanja fiziološki normiranih vrednosti krvnog pritiska u opštoj populaciji, pa tako i kod bolesnika sa RA. Zbog toga je važno dijagnostikovati i pravilno lečiti hipertenziju kod bolesnika sa RA.

Osim ISB, pacijenti sa RA imaju 2 puta veći rizik za razvoj srčane insuficijencije u poređenju sa opštom zdravom populacijom koje se samo delimično može objasniti delovanjem tradicionalnih faktorima rizika za KVB (7). Čest nalaz kod bolesnika sa RA je i oštećenje dijastolne funkcije leve srčane komore (31-33). Visoka prevalencija dijastolne disfunkcije beleži se i kod hipertenzivnih bolesnika starije životne dobi (34).

Istraživanja su pokazala da kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom takođe može da dođe do napredovanja oštećenja sistolne funkcije što posledično može dovesti do smrtnog ishoda. Brojne epidemiološke studije su pokazale da prognoza ishoda bolesti kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji imaju očuvanu sistolnu funkciju lebe komore nije uvek bolja od bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom sa smanjenom ejectionom frakcijom. Poznato je da su hipertrofija kardiomiocita i fibroza srčanog mišića važni adaptivni mehanizmi u slučaju povećanog pritiska punjenja u levoj komori (35). Saznanje da u osnovi povećane smrtnosti usled KVB leži srčani zastoj koji nastaje zbog asimptomatske dijastolne disfunkcije ukazala je na značaj češćeg ehokardiografskog praćenja ovih bolesnika.

1.3 Dijagnostičke procedure kod pacijenata sa RA

Za procenu KVB kod bolesnika sa RA najčešće se primenjuje *transtorakalna ehokardiografija*, pri čemu se pomoću *dopler signala* preko mitralnog zalistka određuju parametri dijastolne funkcije. Još diskretnije smetnje u dijastolnoj funkciji desne i leve i desne komore otkrivaju se primenom *tissue-dopler* tehnike (TDI) (7). U studiji koju su uradili Wislowska i saradnici, u kojoj je dijastolna disfunkcija kod 30 bolesnika sa RA bila dijagnostikovana primenom ehokardiografije i TDI, pokazano je da je indeks mase leve komore uz povećanu debljinu interventrikularnog septuma značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu kao i značajno redukovane parametre dijastolne funkcije. U istom istraživanju je pokazana i značajno redukovana ejskciona frakcija kao i veća učestalost valvularne bolesti kod bolesnika sa RA (36).

Novija istraživanja su pokazala da sve strukture srca mogu biti zahvaćene kod bolesnika sa RA uključujući perikard. Perikarditis, u zavisnosti od dijagnostičkog postupka odnosno tehnike (EHO ili obdukcija) zapaža se kod oko 30 do 50% bolesnika dok se ovaj poremećaj kod ovih bolesnika klinički najčešće uopšte ne manifestuje (11). Oko 40 % bolesnika sa RA ima zahvaćene valvule. Najčešće je samo jedna valvula zahvaćena procesom (pojava čvorića i fibroza listića) sa posledičnom insuficijencijom a znatno ređe stenozom (36). Kardiomiopatije koje se javljaju kod bolesnik sa RA su etiološki raznolike. Srčana slabost je najčešće posledica ishemijske bolesti a ređe je uzrok amiloidoza koja dovodi do restriktivne kardiomiopatije i to uglavnom kod bolesnika sa dugotrajnim visokoseropozitivnim RA (37). Glavni uzrok morbiditeta i mortalitea kod ovih bolesnika su srčane aritmije, a mogu nastati kao posledica ishemije miokarda, miokarditisa, hroničnog vaskulitisa, plućne hipertenzije, amiloidoze i dr. Imajući u vidu da se povećani kardiovaskularni mortalitet kod pacijenata sa RA ne može objasniti samo uobičajenim faktorima rizika za KVB, prevladava mišljenje da je hronična sistemska inflamacija glavni faktor ubrzane ateroskleroze i posledičnog kardiovaskularnog morbiditeta (14).

Rizik od kardiovaskularnog mortaliteta se povezuje sa stepenom aktivnosti bolesti, težinom oštećenja zglobova i vanzglobnih manifestacija (38). Serološki pokazatelji poput reumatoidnog faktora (RF) i antinukleusnih antitela (ANA) su češće povišeni kod bolesnika kod kojij je došlo i do zahvatanja unutrašnjih organa (39, 40). Antitela na cikličke citrulinisane peptide (anti-CCP) su visoko specifičana za RA i imaju prognostički značaj za razvoj KVB.

Gerli i saradnici su kod 75 bolesnika sa RA pokazali da su vrednosti debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu i takođe su pokazali da su povećane vrednosti anti-CCP antitela povezana sa razvojem ateroskleroze (40).

Ipak najznačajniji prediktor razvoja KVB u bolesnika sa RA je stepen aktivnosti bolesti, zbog čega je posebno značajno adekvatno lečenje sa postizanjem remisije ili niske aktivnostibolesti.

1.4 Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom (SjS) predstavlja hroničnu sistemska autoimunska bolest koja primarno zahvata egzokrine žlezde (41). Promene su najizraženije u suznim i pljuvačnim žlezdama pa su suvoća očiju (kseroftalmija) i usta (kserostomija) osnovni klinički simptomi bolesti. Međutim i druge egzokrine žlezde (respiratorne, gastrointestinalne, genitourinarne i kožne) mogu biti zahvaćene (42). Bez obzira na činjenicu da u kliničkoj slici kod ovih pacijenata prevladavaju promene u žlezdama, kod nekih od njih zahvaćeni su i koštano-mišićni sistem, koža, pluća, bubrezi, jetra i periferni nervni sistem.

SjS je posebno važan u kliničkoj praksi jer bolesnici sa SjS-a imaju oko 4 puta veći rizik za nastanak KVB u odnosu na kontrole (43). Oboljenje se može javiti u bilo kom životnom dobu ali se najčešće se javlja u petoj i šestoj deceniji života i to kod žena pri čemu se učestalost povećava sa starošću. Bolest je znatno češća kod žena nego kod muškaraca (9:1). U zemljama Zapadne Evrope, SjS je nakon RA najčešća zapaljenska reumatska bolest.

Histološki u ovoj bolesti prisutan je limfocitni infiltrat kao i infiltrati plazma ćelija oko žlezdanih kanalića i vaskularnih prostora, koji mestimično stvaraju folikule sa germinativnim centrima (44). Napredovanjem same bolesti žlezdani acinusi atrofiraju i zamenjuju se vezivnim tkivom. Za razliku od drugih zapaljenskih reumatskih bolesti, SjS karakteriše umeren stepen inflamacije. Sjögrenov sindrom se može javiti u 2 oblika: kao primarni Sjögrenov sindrom (SjS), i sekundarni kada se kod bolesnika sa karakterističnom kliničkom slikom SjS dokažu znakovi pridružene automimune bolesti (najčešće RA, ređe druge sistemske autoimunske bolesti) (44).

1.4.1 Etiopatogeneza SjS-a

Iako je bolest poznata još od 1888. godine, etiologija SjS-a i dan danas potpuno razjašnjena. Hiperaktivnost B limfocita i stvaranje antitela predstavljaju osnovni proces u patogenezi SjS-a (45). Još uvek nije poznato da li je autoimuni poremećaj primarni događaj ili nastaje kao posledica nekog inicirajućeg faktora, recimo infekcije. Aktivacija imunskog sistema dovodi do nastanka različitih autoantitela, cirkulišućih imunokompleksa i poremećaja odnosa Th1/Th2 limfocita (44). Uz navedene imunološke takođe su predloženi i neimunološki mehanizmi koji takođe mogu učestvovati u patogenezi SjS-a:

1. narušena neuroendokrina regulacija,
2. narušena funkcija autonomnog nervnog sistema i
3. nedostatak androgenih hormona (45).

Najnovije studije su ukazale na važnu ulogu serotonina u neurohumoralnoj regulaciji autoimunih poremećaja (44). Najčešća antitela koju povezujemo sa SjS-om su antinukleusna antitela (ANA), anti-Ro (SS-A) i anti-La (SS-B) (45). Anti-Ro antitela nisu specifična samo za SjS i nalaze se kod 30-60% bolesnika sa SjS-om, ali i takođe kod oko 30% bolesnika sa SLE-om. Anti-La antitela su specifična za SjS, ali je nalaz pozitivan kod samo 5-50 % bolesnika. Osim navedenih antitela, kod otprilike 60% ovih bolesnika prisutan je i RF, a kod određenog broja bolesnika i anticentromerna antitela (anti-Ki/SL, anti-Ku i anti-p80). Značajnu dijagnostičku vrednost u ranom stadijumu bolesti imaju i antitela alfa-fodrina (46) koja se često stvaraju pre ANA.

Glavna karakteristika SjS-a je da i Th1 i Th2 imuni odgovor sa produkcijom određenih citokina imaju značajnu ulogu u patogenezi bolesti. Proinflamatorni citokini koje proizvode TH1 limfociti uništavaju intracelularne patogene, a glavni proinflamatorni citokin je interferon γ (INF γ). Dokazana je povećana ekspresija IFN γ mRNA u pljuvačnim žlezdama ovih bolesnika što može dovesti do oštećenja tkiva. Kako bi se organizam zaštitio od toga, aktivira se Th2 limfociti koja stvaraju antiinflamatorne citokine (pre svega IL-10). Ovi citokini stimulišu aktivaciju B limfocita i produkciju neutrališućih antitela. B Limfociti ekspimiraju CD20+ i CD19+ molekule na svojoj površini, dok kod bolesnik sa SjS, kao i kod bolesnika sa RA se nalazi povećani nivo dvostruko pozitivnih B limfocita B koji ekspimiraju CD5+ molekule (46).

Prema jednoj hipotezi smatra se da je početni događaj koji dovodi do abnormalnog imunog odgovora **virusna infekcija**. Raniji rezultati su potvrdili veliku ulogu genetičkih faktora

u patogenezi SjS-a (44). Naime, uz genetsku komponentu ključnu ulogu ima interakcija sredinskih faktora sa endokrinim sistemom (44). Dokaz da i spoljašnji faktori učestvuju u patogenezi SjS-a je nalaz DNK Epstein-Barr virusa (EBV) u ćelijama žlezdanih kanalića (44) kao i razvoj simptoma sličnih simptomima SjS-a na životinjskim modelima inficiranim citomegalovirusom (CMV).

Među obolelima je veći udeo žena, što usmerava pažnju na **uticaj polnih hormona** i njihovu ulogu u regulaciji imunog sistema. Estrogen, pored svojih endokrinih kativnosti, ima značajnu ulogu i u: prezentaciji antigena, proliferaciji, sazrevanju i diferencijaciji limfocita, apoptozi kao i stvaranju citokina i antitela. Jedna od hipoteza je i da žene obolele od SjS-a imaju smanjenu produkciju androgenih hormona (44) obzirom na uloge estrogena u imunoregulaciji. Prolaktin je proinflamatorni hormon koji stimuliše aktivnost estrogena, međutim u visokim dozama inhibira stvaranje estrogena, stimuliše proliferaciju T limfocita, ekspresiju interleukin-2 (IL-2) receptora i zajedno sa IFN γ stimuliše stvaranje antitela (44). Poznato je da prolaktin ubrzava tok bolesti, dok su niske vrednosti estrogena povezane sa većom koncentracijom ANA i antifosfolipidnih antitela (aPL) (44, 47).

1.4.2 Lečenje SjS-a

Lečenje SjS je multidisciplinirano i individualno. Pre svega lečenje je simptomatsko, usmereno na organe koji su zahvaćeni bolešću sa primarnim ciljem zaštite mukoznih membrana i prevencije mogućih komplikacija. Primena veštačkih suza, nošenje zaštitnih naočara kao i stimulacija sekrecije pljuvačke žvakaćom gumom bez šećera pokazala se korisnom u lečenju (48). Od lekova u lečenju SjS-a koriste se kortikosteroidne kapi i muskarinski agonisti. Međutim ukoliko se očni simptomi ne poboljšavaju primenom simptomatskog i farmakološkog lečenja neophodni su hirurški zahvati na suznom kanalu oka.

Ukoliko dođe do nastanka vanžlezdanih simptoma bolesti ili razvoja sSS-a neophodno je lečenje prilagoditi stepenu aktivnosti bolesti i zahvaćenosti vitalnih organa (48). Koriste se kortikosteroidi, tj. imunosupresivni kao i imunomodulatorni lekovi poput antimalarika kod lakših formi bolesti, a kod zahvatanja visceralnih organa primena ciklofosfamida i azatioprina. Puno je napora uloženo u pronalazak novih mogućnosti lečenja, kao i prevencije bolesti. Za sada se kao najohrabrujuća pokazala primena anti-CD20 monoklalnog antitela (rituximab), mada nije

uključen u terapijske protokole za SS. (49). Uz rituximab i anti-CD22 monoklonsko antitelo (epratuzumab) je pokazao obećavajuće rezultate u lečenju SjS-a (50).

1.4.3 Rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom

Procenjuje se da je prevalenca SjS-a između 0,05 % i 4,8 % svetske populacije, a odnos žena i muškaraca je 9:12 (proveri odnos, SjS je mnogo češći kod žena). Ovu prvu rečenicu prebaci negde napred. Prilagođeni standardizovani odnos smrtnosti kod pacijenata sa SjS iznosi 1,38, bez značajnog povećanja smrtnosti od svih uzroka u poređenju sa opštom populacijom. Što se tiče uzroka smrtnosti, KV, su zabeležene kao vodeći uzroci smrti. Poznato je da u poređenju sa opštom populacijom, pacijenti sa SjS imaju povećan rizik od maligniteta, posebno ne-Hodgkinovog limfoma i kardiovaskularnih oboljenja, a taj rizik može biti i 13,78 puta veći u odnosu na opštu populaciju (51).

Među svim KVB, ishemijska bolest srca je vodeći uzrok smrtnosti u celom svetu. U 2012. godini su kardiovaskularna oboljenja i moždani udar predstavljali 42,3 % i 38,3 % svih smrtnih slučajeva, a oba ova oboljenja potiču od ateroskleroze. Mnogi faktori rizika su uključeni u razvoj ateroskleroze, poput hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa, pušenja itd. Međutim, ovi tradicionalni faktori rizika ne objašnjavaju u potpunosti verovatnoću za razvoj bolesti srca, jer su mnoga istraživanja identifikovala ulogu inflamacije i raznih autoimunskih fenomena u njihovoj pojavi. Autoimune bolesti će verovatno biti jedan nezavisni faktor rizika za nastanak ateroskleroze usled osnovne hronične upale (52).

SjS je sličan RA po nekoliko kliničkih, upalnih i imunoloških karakteristika. Međutim, povezanost između SjS i KVB i dalje ostaje nepotpuno razjašnjen. Međutim, istraživanja su pokazala kontraverzne zaključke u vezi sa subkliničkom aterosklerozom i endotelnom disfunkcijom koji su mereni različitim metodama kod pacijenata sa SjS. Čini se da trajanje bolesti igra značajnu ulogu u ovom odstupanju, kako su Rachapalli i saradnici u svojoj studiji pokazali da anckle-brachial index predstavlja jednostavnu metodu identifikacije subkliničke ateroskleroze, i da dati indeks nije značajno smanjen kod pacijenata sa SjS, osim kod pacijenata sa trajanjem bolesti dužim od 10 godina. Dakle, potrebna je opsežna studija sa dugim praćenja da bi se potvrdila opasnost od oboljevanja od KVB kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom.

U studiji koju je sproveda grupa istraživača sa Tajvana potvrđeno je da kod ukupno 365 pacijenata sa SjS i 1090 kontrola identifikovano je neko KVB, što odgovara 1,42 i 1,04 na 1000 osoba. Incidencije KVB u SjS grupi bila je 1,36 puta veća od one u kontrolnoj grupi. Nakon približno 12 godina praćenja, kumulativna incidencija KVB u SjS grupi bila je značajno veća od one u kontrolnoj grupi (54).

1.5 Systemic lupus erythematosus (Sistemski Eritemski Lupus)

Systemic lupus erythematosus (SLE) je sistemsko autoimunsko oboljenje kod koga su oštećenja posredovana autoantitelima i imunskim kompleksima. U SAD, učestalost SLE-a je 15-50 na 100.000 stanovnika.

SLE nastaje kao rezultat delovanja gentskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Patološki imunski odgovor kod SLE-a podrazumeva poliklonsku i antigen-specifičnu hiperaktivnost T i B limfocita i nefunkcionalnu regulaciju date hiperaktivnosti (55). Imunski kompleksi kod pacijenata sa SLE-om se ne eliminišu adekvatno i deponuju se u zidovima krvnih sudovima sa razvojem vaskulitisa.

UVA i UVB zraci su značajni faktori u ovoj bolesti jer čak 70% pacijenata ima fotosenzitivnost. Studije koje su ispitivale virusnu infekciju kao mogući inicijalni događaj za nastanak ovog oboljenja nisu dale konkretne rezultate. Međutim neki lekovi (hidralazin, prokainamid i dr.) mogu dovesti do tzv. *lupus-like sindrom*, ali se on ipka jasno razlikuje od SLE.

1.5.1 Klinička slika

Ovo oboljenje se najčešće javlja kod žena generativnog doba koje predstavljaju 90% pacijenata. Međutim, bolest se može javiti i kod muškaraca kao i dece,. U generativnom periodu, oboljenje se znatno češće javlja kod ženskog pola u odnosu na muči pol čak u odnosu 7 do 9 na prema 1, dok se kod dece kao i posle menopauze, taj odnos smanjuje na 3:1. Kod 10–20 % svih slučajeva SLE javlja se otprilike u prve dve decenije života

SLE predstavlja multisistemsko oboljenje gde je u početnom stadijumu koža zahvaćena kod oko 20% pacijenata dok se u kasnijem toku bolesti kožne promene javljaju kod 70 % obolelih (56).

Najčešće kožne promene su lokalizovane na licu, simetrično, u zigomatičnom delu i korenu nosa u vidu eritema, uz poštedu nazolabijalnih brazdi, što daje karakterističnu sliku leptira. Često se javljaju i telangiektazije. Na prstima šaka kao i na plantarnim stranama stopala se obično javlja eritem dok se eritematozne makule prisutne na spoljašnjim stranama ruku i prednjem delu grudnog koša, (57).

U najvećem broju slučajeva, ove promene nisu praćene cikatrizacijom. Pacijenti sa SLE-om mogu imati i diskoidne promene ili anularno-policiklične, odnosno psorijaziformne lezije. U sklopu SLE-a neretko se javlja i Raynaud-ov fenomen. Često se javlja livedo reticularis, lividni eritem u obliku mreže, na ekstremitetima i/ili trupu, i može biti udružen sa arterijskim i/ili venskim trombozama.

Nekada mogu da se detektuju urtikarijalne ploče koje perzistiraju duže od jednog dana i čija jehistološka slika slična leukocitoklastičnom vaskulitisu (*urticaria -like vasculitis*).

Tokom SLE-a na nepcu usne duplje mogu se videti eritematozne makule, kao i male ulceracije. Tokom aktivnih faza oboljenja, pacijenti imaju često povišenu telesnu temperaturu, malaksalost, bolove u zglobovima. U SLE često postoji oštećenje više organa i/ili sistema organa (zglobovi, bubrezi, CNS, hematopoezni sistem i respiratorni sistem i KVS) (58).

Ovo oboljenje je hroničnog toka, i karakteriše se smenjivanjem perioda remisije i egzacerbacije, pri čemu su infekcija, UV radijacija kao i stres glavni provocirajući faktori za egzacerbacije. Ovi bolesnici imaju kraći životni vek pri čemu je desetogodišnje 70-80 %, a dvadesetogodišnje 63 -75 %. Preživljavanje najviše zavisi od stepena zahvaćenosti drugih organa kao i odgovora na terapiju. Letalni ishod kod ovih bolesnika je najčešće uzrokovan infekcijom, bubrežnim oštećenjem ili oštećenjem CNS-a.

Kod ovih bolesnika se stvaraju autoantitela, koja su prisutna i kod drugih autoimunih oboljenja, kao što su antihistonska antitela, anti-RKP, anti-Ro (SSA), anti-La(SSB). Takođe u SLEse mogu naći i antikardiolipinskih antitela (ACA), koja mogu biti uzrok lažno-pozitivnog LVDRL testa (59). Na SLE ukazuje povišena sedimentacija, povišene koncentracije

imunoglobulina, snižene koncentracije komponenti komplemna (C3 i/ili C4) kao i povišen nivo cirkulišućih imunih kompleksa.

Lupusband test (LBT) na zdravoj fotoeksponiranoj koži (kao što je ekstenzorna strana podlaktice) je pozitivan kod 30-50 % pacijenata, a na zdravoj fotoprotektovanoj koži (kao što je gluteus) kod 10-30 %. Smatra se da pozitivan LBT na fotoprotektovanoj koži u snažnoj korelaciji sa oštećenjem bubrega (60).

1.5.2 Diferencijalna dijagnoza i lečenje

Promene koje se javljaju na koži mogu biti slične onima koje se javljaju kod dermatomiozitisa i rozacee. Detaljna istorija bolesti, fizikalni pregled kao i laboratorijski parametri obično su dovoljni za postavljanje dijagnoze, međutim i druga oboljenja vezivnog tkiva mogu imati iste pojedine kliničke i laboratorijske parametre.

U slučajevima kada je zahvaćena koža, bez oštećenja vitalnih organa, u lečenju se kortikosteroidi u nižim dozama (prednizon 20-30 mg/dan) kao i antimalarici. Međutim ako postoje oštećenja vitalnih organa, terapija određuje internista, a u lečenju se koriste visoke doze kortikosteroida (prednizon 1-1,5 mg/kg TT/dan), imunosupresivni lekovi kao što su azatioprin i ciklofosfamid, uz pulsne doze metilprednizolona (500-1000 mg/dan iv, tokom 3 dana) i plazmafereza. (61).

1.5.3 Rizik od pojave KVB kod pacijenata sa dijagnozom lupusa

Kao što je već napred navedeno najčešći uzrok smrti kod bolesnika sa SLE-om, koji imaju bolest duže od 5 godina, su kardiovaskularna oboljenja (KVB) (62).

IBS se sreće kod mladih pacijenata sa dijagnozom SLE-a, a može biti rezultat nekoliko patofizioloških mehanizama, uključujući aterosklozu, arteritis, trombozu i abnormalni koronarni tok.

Upečatljiva klinička karakteristika bolesnika sa SLE-om koji imaju infarkt miokarda je njihova starosna dob. Povećan rizik od infarkta miokarda je naročito prisutan u mlađoj populaciji. Zabeleženo je da je mortalitet zbog infarkta miokarda 2-3 češći kod pacijenata sa SLE u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika komparabilnih po uzrastu- i polu (63). Nedavna serija

praćenja potvrdila je da se rizik od infarkta miokarda kod pacijenata sa SLE povećana 9 i 50 puta u odnosu na opštu populaciju.

Uticaj IBS na morbiditet i smrtnost kod pacijenata sa utvrđenim SEL-om ima sve veći klinički značaj tokom njihovog dugoročnog lečenja. SEL karakteriše hronična upala, a zapaljenje je značajna karakteristika aterosklerotskih lezija. Primećeno je da je prevalenca klinički manifestne IBS u raznim studijama između 8 % i 16 %. Klinička epidemiološka zapažanja snažno ukazuju na to da, zajedno sa klasičnim konvencionalnim faktorima rizika, postoje i drugi mehanizmi (nekonvencionalni / faktori specifični za bolest) koji dovode do ubrzane ateroskleroze. SLE se sada smatra nezavisnim faktorom rizika za razvoj ateroskleroze (64).

1.6 Sistemska skleroza

Sistemska skleroza (SSc) predstavlja oboljenje nepoznate etiologije, koje zahvata mnoge organe i ima vrlo raznoliku kliničku manifestaciju. Glavna karakteristika je izrazito pojačana fibroza kože, unutrašnjih organa i vaskulopatija usled nagomilavanja komponenti ekstracelularnog matriksa u različitim tkivima i organima. Radi se o izuzetno retkoj bolesti koja se obično javlja u 4. i 5. deceniji života, pri čemu incidenca oboljenja dosta zavisi od pola kao i rase. Oboljenje se javlja 4-6 puta češće kod osoba ženskog pola u odnosu na muški pol (64). Različite studije su pokazale da je incidenca ovog oboljenja između 0,6-19 na 100.000 stanovnika, pri čemu se u poslednje vreme zapaža trend porasta učestalosti (65). Najveća incidenca i prevalenca je opisana u SAD i Australiji, a najniža u zemljama severne Evrope i Azije (66). Takođe literarni podaci takođe pokazuju da je učestalost ovog oboljenja dosta varira u samoj Evropi i to tako što je oboljenje znatno češće na jugu Evrope u odnosu na sever (67). Međutim, novije studije pokazuju relativno visoku prevalencu SSc od 23,5 / 100.000 u Švedskoj (68). Na osnovu rezultata različitih studija poznato da postoje velike razlike u učestalosti ovog oboljenja između različitih regiona međutim još uvek nije jasno da li je ta razlika uzrokovana delovanjem različitih spoljašnjih faktora i/ili su posledica genetskih faktora.

Sistemska skleroza predstavlja oboljenje sa povećanim mortalitetom (69), pri čemu stopa preživljavanja ovih bolesnika dosta zavisi od težine sklerodermije i oštećenja vitalnih organa. Mortalitet kod ovog oboljenja iznosi 30-80% (70). Poremećaj rada bubrega sa pojavom „renalne krize“ ranije je bio glavni uzrok smrti ovih bolesnika, dok je u poslednje vreme najčešći uzrok

intersticijska bolest pluća (71). Povećana stopa smrtnosti je povezana sa faktorima koji se odnose na pol, difuzni oblik bolesti, preko 50. godina života u trenutku postavljanja dijagnoze i prisustvo anti-Scl 70 antitela (71).

1.6.1 Etiologija i patogeneza

Sistemska skleroza je hronično, sistemsko i autoimuno oboljenje kod koga patofiziološke promene uključuju interakciju velikog broja različitih ćelija, stvaranje autoantitela, inflamaciju i fibrozu (72).

Fibroblasti su ćelije koje održavaju strukturni integritet vezivnog tkiva, sekretuju prokolagene, i regulišu obnavljanje i održavanje ECM putem kolagenaza. Kod ovih bolesnika, dolazi do prekomerne aktivacije fibroblasta što stimuliše produkciju kolagena i enzima koji modifikuju kolagen (72).

Miofibroblasti predstavljaju specijalizovanu grupu fibroblasta koji su funkcionalni dosta bliski glatkomišićnim ćelijama, ali takođe i stvaraju kolagna vlakna kao i druge komponente ECM. Pored toga oni su i glavni izvor transformišućeg faktora rasta- β (TGF- β) koji je veoma bitan u procesu fibroze (73), a pored toga može dovesti do diferencijacije fibroblasta u miofibroblaste. Faktor rasta vezivnog tkiva (CTGF) takođe učestvuje u procesu fibroze i njegovi nivoi su značajno povišeni kod ovih bolesnika, (73). Još jedan faktor rasta koji dodatno doprinosi procesu fibroze je i trombocitni faktor rasta (PDGF), koji produkuje različite ćelije uključujući fibroblaste, endotelne ćelije, makrofage i trombocite (74, 75). Aktivacija fibroblasta se postiže različitim mehanizmima:

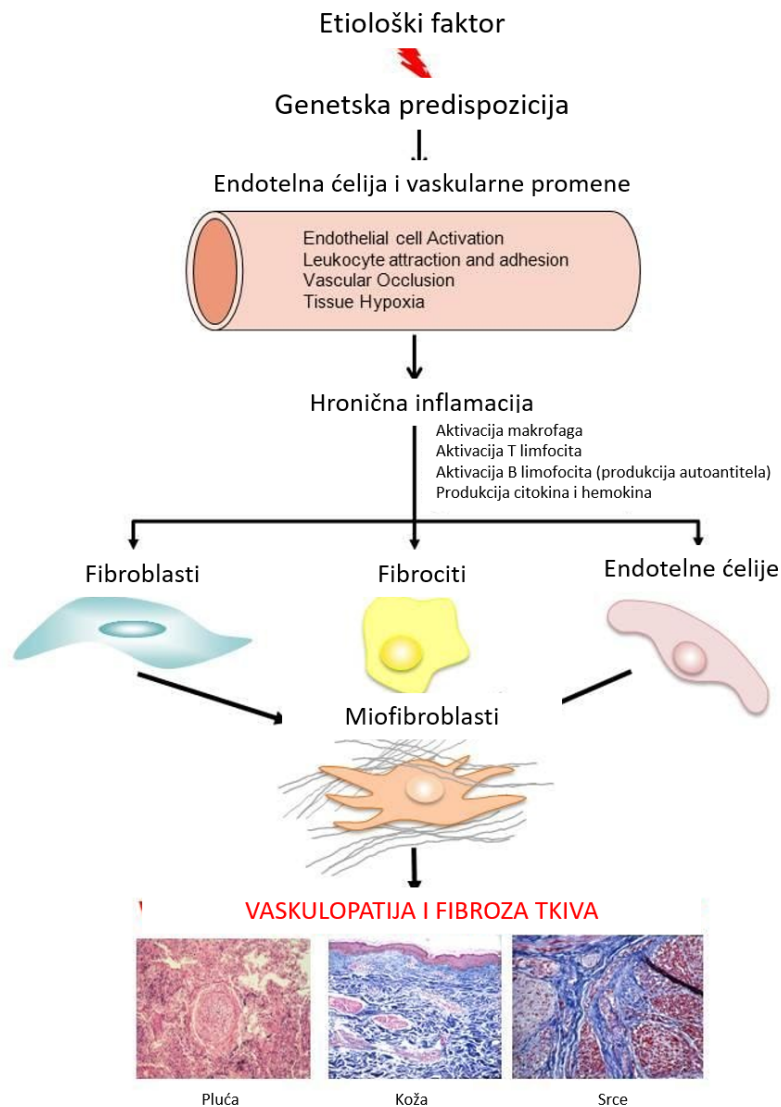
- (i) direktni kontakt između ćelija,
- (ii) stimulacija pomoću različitih medijatora koji deluju preko odgovarajućih receptora - uključujući TGF- α , CTGF, PDGF ili ET-1 (35,37) ili
- (iii) interakcijom različitih komponenti ćelijskog matriksa (76).

Veoma značajnu ulogu u patogenezi ove bolesti ima imuni sistem jer se kod ovih bolesnika kako u cirkulaciji tako i u zahvaćenim organima mogu naći visoki nivoi autoantitela, interleukina i njihovih receptora kao i limfocita. (77). Kod većine ovih bolesnika mogu se naći specifična autoantitela koja se mogu podeliti u dve grupe: 1. autoantitela koja su usmerena protiv

nukleusnih antigena (topoizomeraza, RNK polimeraza), 2. grupa autoantitela koja mogu imati značajnu ulogu u patogenezi ove bolesti kao što su anti-endotelijalna autoantitela koja se često javljaju kod ovih bolesnika (77, 78).

Jedno od glavnih obeležja SSc jesu i promene na krvnim sudovima, međutim mehanizmi nastanka ovih promena su još uvek nedovoljno poznati. Oštećenje krvnih sudova obuhvata proemen koje zahvataju sva tri sloja krvnog suda i karakteriše se fibrotičnom intimalnom hipreplazijom. Proces fibroze obično počinje u intimi mediji zidova krvnih sudova srednje veličine pa se zatim širi na intimu i adventiciju, remeteći elasticitet krvnog dua. Vremenom dolazi do zadebljavanja intime i okluzije krvnog suda. (79). Početni događaj koji dovodi do oštećenja krvnih sudova je pre svega oštećenje endotelnih ćelija dejstvom različitih faktora i dosta je sličan sa početnim stadijumom fibroze (80).

Kod zdravih osoba oštećenje EĆ i ishemija tkiva dovodi do stvaranja faktora angiogeneze, naročito vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), koji između ostalog, uzrokuje proliferaciju i migraciju EĆ i stvaranje novih krvnih sudova (79, 80), mada još uvek nisu poznati tačni mehanizmi ovog procesa jer prevelika količina VEGF dovodi do gubitka kapilara. (81). Kod pacijenata sa SSc narušeni su i proces angiogeneze tj. stvaranje novih krvnih sudova, kao i proces vaskulogeneze tj. izgradnja novih krvnih sudova iz progenitorskih ćelija. Pokazano je da bolesnici sa SSc imaju nizak nivo endotelnih progenitornih ćelija (EPC) u cirkulaciji. Niži nivo EPC je takođe povezan i sa gubitkom kapilara i težim stepenom oštećenja, kao i razvojem plućne hipertenzije (PAH) (82, 83). Kod ovih bolesnika takođe je povećana koncentracija von Willebrandovog faktora (vWF) što predstavlja odraž oštećenja endotelnih ćelija(84, 85).



Slika 3. Patogeneza vaskularnog oštećenja u sistemskoj sklerozi (S.A. Jimenez. *Role of Endothelial to Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of the Vascular Alterations in Systemic Sclerosis, Rheumatology 2013*)

Do sada poznati literaturni podaci ukazuju da se oštećenje krvnih sudova kod bolesnika sa SSc javlja pre fibroze, iako tačan mehanizam kojim oštećenje krvnih sudova dovodi do fibroze nije poznat, ali postoje različite hipoteze. Jedna od njih ukazuje da oštećene endotelne ćelije proizvode citokine koje dovode do migracije fibroblasta u zid krvnog suda, njihove proliferacije i

produkcije kolagena. Druga hipoteza ukazuje da EĆ postaju permeabilnije za različite medijatore koji dovode do aktivacije fibroblasta i lučenje kolagena (86).

Bez obzira na činjenicu da se mnogo zna o nastanku oštećenja krvnih sudova i posledičnoj fibrozi tkiva, još uvek nije poznato kako zapravo započinje razvoj sistemske skleroze i šta zapravo predstavlja okidač za pojavu ove bolesti.

1.6.2 Klinička slika sistemske skleroze

U SSc dolazi do zahvatanja različitih organa i organskih sistema jer pored kože, oštećenja mogu zahvatiti i srce, bubrege, pluća, gastrointestinalni i lokomotorni sistem.

Na osnovu rasprostranjenosti promena postoje dva osnovna oblika bolesti: difuzni i ograničeni oblik (87). Kod najvećeg broja bolesnika prvi simptom bolesti je Raynaud-ov fenomen koji se može javiti mnogo ranije u odnosu na druge simptome. Slične promene na krvnim sudovima srca i pluća) se manifestuju bolovima u grudima i gušenjem (88). Za otkrivanje oštećenja malih krvnih sudova najpouzdanija je kapilaroskopija ivice nokatnih ploča na prstima šaka, jer se ovom tehnikom se mogu iidentifikovati bolesnici koji su u velikom riziku od razvoja ove bolesti a takođe se praćenjem ovih bolesnika bolest može otkriti dosta rano (88, 89). Pojava telangiektazije kao i ranica na jagodicama prstiju ukazuje na znatno uznapredovalo vaskularno oštećenje.

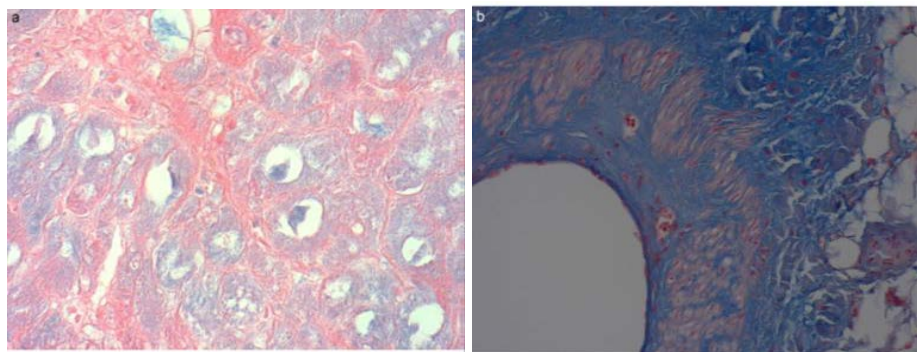
Kod bolesnika sa SSc kože je uvek zahvaćena što se manifestuje gubitkom elastičnošću sa posledičnim zadebljanjem i otvrdnućem kože, pri čemu veoma često pre ovog procesa se javlja difuzni edem šaka. Sam proces obično počine na vrhovima prstiju pa se potom širi i na ostale delove tela, pri čemu je stepen oštećenja kože direktno povezan sa stepenom zahvaćenosti unutrašnjih organa, naročito u inicijalnom stadijumu bolesti. (90-92).

1.6.3 Kardiološke manifestacije kod obolelih od SSc

Kod 15-35 % bolesnika sa SSc dolazi do različitih KVB pri čemu se klinički nemanifestna oštećenja KVS sreću kod značajno većeg broja bolesnika.(93, 94). Nalaz obdukcije ukazuje da je ovo oboljenje prisutno kod 80 % slučajeva SSc pacijenata. Kod SSc oštećenjem mogu biti zahvaćene sve strukture srca i čak može doći do srčane insuficijencije. Kod oba oblika

bolesti srčana oboljenja su najčešće pridružena oboljenja mada se znatno češće sreću kod difuznog oblika bolesti (94).

Patohistološki oštećenje srčanog mišića se ogleda u oštećenju malih krvnih sudova i fibrozom miokarda što utiče na koronarnu mikrocirkulaciju i samu funkciju srčanog mišića.



Slika 4. Histološka analiza srca kod bolesnika sa terminalnom fibrozom (Preuzeto i modificirano od Meune C i sar. *Archives of Cardiovascular Disease* 2010 (95))

Fibroza srčanog mišića kod SSc je dosta drugačija od fibroze u koronarnoj bolesti jer ne prati distribuciju koronarnih arterija, nema hemosiderinskih depozita i lokalizovana je u subendokardu. Kod ovih bolesnika vrlo često se nalazi i hipertrofija zidova srca, kao i asimetrična hipertrofija septuma. (95, 96). U studiji koja je obuhvatila 181 SSc bolesnika, kod njih 7 je nađena srčana slabost, i ti bolesnici su prošli sve dijagnostičke procedure, uključujući MR srca i biopsiju (96). Svi pacijenti sa novorazvijenim simptomima i znacima srčane slabosti na osnovu analize biopsije pokazuju znake miokarditisa ali je imunosupresivna terapija dovela je do značajnog kliničkog poboljšanja i normalizacije srčanih kod skoro svih bolesnika. (97). Kod bolesnika sa SSc za otkrivanje miokarditisa najpouzdanija dijagnostička metoda je magnetna rezonanca srca (98).

IBS u SSc nastaje kao rezultat oštećenja mikrocirkulacije i posledične fibroze njihovih zidova sa obliteracijom njihovog lumena i posledične ishemije endomiokardnih krvnih sudova. Jedna od hipoteza o nastanku IBS kod ovih bolesnika je i 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* (88). Pored činjenice da bolesnici sa SSc imaju oštećenje endomiokardnih krvnih sudova sa posledičnom ishemijom oni često nemaju nikakve simptome koronarne bolesti u smislu anginoznih tegoba

mada mogu imati ekvivalente anginoznih tegoba kao što je slaba tolerancija fizičkog napora. Međutim jedno ispitivanje je pokazalo da primenom vazodilatatora kod bolesnika sa SSc u malim dozama dolazi do smnjenja perfuzionih defekata na MR srca, dok pri maksimalnim dozama koronarna rezerva ovih bolesnika je znatno manja u odnosu na kontrolnu grupu, što ne govori u prilog hipoteze o miokardnom Raynaudovom fenomenu (98), Narušavanje funkcije sistole ili dijastole leve komore kod ovih bolesnika se često javlja mnogo godina pre nego što se ispolji klinički pri čemu je znatno češća dijastolna disfunkcija.

Danas se smatra da dijastolna disfunkcija predstavlja odraz fibroze miokarda i zato je često predmet istraživanja kod bolesnika sa SSc. Učestalost dijastolne disfunkcije kod bolesnika sa SSc, iznosi 20-40% merene klasičnom ehokardiografijom upotrebom tkivnog Doplera čak 60% (99), međutim u nekim studijama nisu zabeležene razlike u učestalosti dijastolne disfunkcije između SSc i kontrolnih subjekata (100). Takođe, Lee i sar. su dokazali da je odnos E / e' bio znatno bolji u dijagnozi dijastolne disfunkcije od odnosa E / A kod ovih bolesnika (101). Pored leve komore i kod desne komore je narušena sistolna i/ili dijastolna funkcija desne komore (DK) je takođe oštećena kod pacijenata sa SSc (102) i može se javiti nezvano za funkciju leve komore (103). U autopsijskim studijama primećena su različita oštećenja srčanih zalistaka kao i prisustvo vegetacijam na njima (104). Kazzam i sar, su kod 60 bolesnika sa 1:1 odnosom bolesnika sa SSc i kontrola pokazali da je kod bolesnika sa SSc znatno veće učestalost mitralne regurgitacije više od 4 puta (105). Takođe u studiji u kojoj su pored kontrola bili uključeni i bolesnici sa drugim reumatskim oboljenjima učestalost mitralne i/ili aortne regurgitacij je bila kod bolesnika sa SSc (106). Kod bolesnika se jako često javlja i perikarditis, ali je često klinički nemanifestan (107).

Danas se zna da su za određivanje funkcije leve i desne komore najpouzdanije metode magnetna rezonanca srca i strain rate-a i zato bi trebalo razmisliti da se ove metode koriste za redovno praćenje ovih bolesnika (108, 109).

Kod ovih bolesnika takođe se veoma često sreću i srčane aritmije koje nastaju prevashodno usled fibroze sprovodnog Sistema srca (110, 111), koje se mogu manifestovati blagim simptomima kao što su osećaj lupanja i preskakanja srca ali takođe mogu dovesti, mada retko, i do smrtnog ishoda (112). U EUSTAR-ovoj bazi podataka, srčana oboljenja su odgovorna za 26 % smrtnih slučajeva pri čemu su od srčanih oboljenja najčešće maligne aritmije (113). Rezultati jedne od sprovedenih studija su pokazali da su da bolesnici sa SSc i aritimija imaju 2.8

puta veću šansu za smrtni ishod (114). U studiji Ferrija i saradnika, čak 90% bolesnika sa SSc je imalo komorske aritmije zabeležene na Holteru EKG-a koje nisu odgovrale simptomima bolesnika i da su bile češće kod bolesnika sa strukturnim oštećenjima srca (115). Jedna studija takođe je pokazala da su kod bolesnika sa istovremenim oštećenjem skeletnih i srčanog mišića srčane aritmije znatno češće i povezane sa lošom prognozom. (116).

1.7 Kardiovaskularna dijagnostika kao stratifikacija rizika kod pacijenata sa reumatskim autoimunim oboljenjima

Širom sveta raste broj ljudi koji boluju od neke reumatske autoimune bolesti i smatra se da će taj broj dostići i do 1 % svetske populacije do 2025. godine (76,77). Ovi pacijenti imaju 2-4 puta veći rizik za nastanak KVB. Bitno je istaći da je mortalitet usled KVB najčeći kod pacijenata sa RA, ali je povećan i kod ostale tri ispitivane grupe bolesnika. Poznato je da je kod ovih bolesnika učestalost IBS znatno veća u odnosu na opštu populaciju i postojeći skorovi i tablice za procenu kardiovaskularnog rizika nisu dovoljni za ovu grupu bolesnika a takođe dodatni problem predstavlja diskrepanca KVS simptoma i oštećenja KVS kod ovih bolesnika. (117).

Zbog svega navedenog, rana dijagnoza IBS kod ovih bolesnika je potrebna. Američka asocijacija za autoimuna reumatska oboljenja je objavila smernice za dijagnoszu KVB kod ovih bolesnika koji pre svega uključuje upotrebu neku od imidžing metoda kao što je SPECT miokarda ili SEHO test (4).

“Zlatni standard“ detekcije koronarne bolesti invazivna koronarna angiografija, međutim ona je invazivna i skupa koja je takođe povezana sa pojavom različitih komplikacija. Zato se danas sve više koriste neinvazivni testovi koji se mogu podeliti na funkcionalne tehnike (koje indirektno detektuju hemodinamske posledice ishemije), i anatomske (detektuju aterosklerozu i omogućuju vizualizaciju koronarnih arterija) (118).

1.7 Funkcionalne tehnike

Osnova ovih tehnika se zasniva na indirektnom prepoznavanju znakova koronarne bolesti, koji nastaju kao posledica hemodinamskih poremećaja izazvanih ishemijom. U toku

ishemijske kaskade u početku se javljaju poremećaji mikrocirkulacije kao i perfuzije, zatim se javljaju ehokardiografski znaci u smislu poremećaja segmentne kinetike leve komore, pa se zatim javljaju EKG znaci ishemije i tek na kraju bol u grudima. Zbog ove činjenice ergometrijski test ima slabu senzitivnost za otkrivanje koronarne bolesti i kod zdravih bolesnika tako i kod bolesnika sa reumatskim oboljenjima i ovaj test se ne preporučuje za otkrivanje koronarne bolesti kod ovih bolesnika (119).

Od funkcionalnih tehnika za procenu koronarne boleti mogu se koristiti dijagnostičke metode koje procenjuju perfuziju miokarda kao što su: nuklearne tehnike (pozitronska emisiona tomografija - PET ili emisiona tomografija pojedinačnim fotonima), procena perfuzije miokarda metodom prvog prolaza na MR srca, kao i miokardnu kontrastnu ehokardiografiju, ili imidžing tehnike koje procenjuju segmentku kinetiku leve komore kao što su; stresna ehokardiografija, kine-stres MR ili SPECT snimanje na ishemiju.

Kod svih ovih tehnika ishemija se otkriva poređenjem nalaza tokom stresa ili odmah u oporavku i nalaza u miru, bilo da se radi o otkrivanju novog defekta perfuzije miokarda tokom stresa ili pojava novih ili pogoršanje postojećih poremećaja segmentne kinetike tokom stresa.. Stres se može postići fizičkim opterećenjem kao što je vožnja ergobicikla ili hodanjem po pokretnoj traci ili, kod bolesnika koji nisu u stanju da to izvedu, upotrebom farmakoloških agenasa. (120).

1.8 Anatomske tehnike

Korišćenjem anatomskih testova obezbeđuje se direktna vizuelizacija koronarnih arterija. Postoji nekoliko različitih metoda uključujući MR, multidetektorsku kompjutersku tomografiju (MSCT) kao i emisionu kompjutersku tomografiju (EBCT). Međutim kod ovih tehnika, imajući u vidu da su koronarne arterije malog dijametra i da se kreću u skladu sa srčanim ciklusom, njihovo detaljno prikazivanje kao i procena mogu predstavljati veliki izazov. Međutim i pored svojih nedostataka, ove tehnike, pored toga što su nenvazivne prirode, omogućavaju nam i procenu morfologije aterosklerotskog plaka (121).

1.9 Dijagnostička tačnost

1.9.1 Funkcionalne tehnike

U praksi najčešće korišćena metoda za procenu perfuzije miokarda je SEPCT. Kod ove tehnike prvo se vrši procena perfuzije u miru, a zatim se ocenjuje perfuzija u naporu. Dobijeni defekti u perfuziji mogu biti reverzibilni kada ukazuju na ishemiju miokarda ili ireverzibilni kada ukazuju na nevijabilno tkivo miokarda odnosno ožiljak.

Senzitivnost i specifičnost SPECT-a za otkrivanje koronarne bolesti, u poređenju sa invazivnom koronarnom angiografijom, iznosi je 86 % i 74 %.

Sa druge strane najčešće korišćena metoda za procenu segmentne kinetike leve kmore je stresna ehokardiografija (SEHO). SEHO test može da se izvodi putem fizičkog opterećenja ili ili upotrebom farmakoloških agenasa. Poređenjem koronarne angiografije sa senzitivnošću i specifičnošću SEHO testa za detekciju koronarne bolesti pokazuju vrlo slične nalaze (84 % i 82 %) (122).

1.9.2 Miokardna kontrastna ehokardiografija i kontrastna magnetna rezonanca

Sa razvojem novih kontrastnih sredstava, ove tehnike se danas sve više koriste, jer pored detekcije stenoza na epikardijalnim koronarnim krvnim sudovima ove tehnike nam daju i značajne informacije o mikrocirkulaciji. Slično kao i kod SPECT-a perfuzino defekti u miru predstavljaju ožiljak dok reverzibilni defekti u naporu ukazuju na koronarnu bolest. Senzitivnost i specifičnost ove metode iznosi 74% i 85%, u poređenju sa invazivnom angiografijom (123).

Kontrastna magnetna rezonanca se zasniva na intravenskom davanju kontrastnog sredstva tokom snimanja, pri čemu se defekti u perfuziji prikazuju kao zone sa niskim intenzitetom signala. Velika prednosti ove metode je to što, usled velike prostorne rezolucije, mogu se razlikovati transmuralni, subepikardni i subendokardni defekti u perfuziju što ima veliki dijagnostički značaj. Senzitivnost i specifičnost ove metode iznose 74 % i 85 % u poređenju sa koronarnom angiografijom (124).

1.10 Anatomske tehnike

1.10.1 Kalcijumski skor koronarnih arterija

Dve osnovne tehnike za vizualizaciju koronarnih arterija kao i za detekciju i kvantifikaciju depozita kalcijuma u zidovima koronarnih krvnih sudova su multislajsna kompjuterizovana tomografija - MSCT i emisiona kompjuterizovana tomografija. pri čemu je meisiona tomografija dostupnija i ima znatno nižu dozu zračenja u odnosu na MSCT. Za kvntifikaciju depozita kalcijuma u zidovima koronarnih krvnih sudova razvijen je Agatston skor koji jako dobro koreliše sa nalazom koronanre bolrsti. Vrednosti skora manje od 10 predstavljaju nesignifikantni kalcijum, vrednosti od 11-100 malo nakupljanje kalcijuma, 101- 400 srednje nakupljanje kalcijuma, 401- 1000 veliku količinu kalcijumskih depozita, dok vrednost veća od 1000 predstavlja ekstenzivno nakupljanje kalcijuma. Bez obzira na činjenicu da veći Agatston skor veoma blsiko povezan sa uznapredovalom aterosklerozom, skor se ne može koristiti za detekciju koronarne bolesti, naročito kod starijih bolesnika, ali može da nam pruži dota informacija o prognozi i daljoltj stratifikaciji rizika (125, 126).

1.10.2 Neinvazivna MR angiografija

MR angiografija nam omogućava neinvazivnu vizualizaciju koronarnih arterija. Međutim, uprkos početnim rezultatima studija koje su pokazale veliku senzitivnost i specifičnost ove metode za otkrivanje koronarne bolesti, danas se ova metoda ređe koristi, zbog manje dostupnosti kao i činjenici da su druge metode bolje. Sa daljim razvojem tehonologije ova metoda će sigurno imati veći značaj u budućnosti (127).

1.10.3 Neinvazivna multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT)

Danas je MSCT metoda izbora za neinvazivnu vizulaciju koroanrnih arterija naročito imajući u vidu da je danas 64-Slajnsni (detektorski) skener klinički standard. Senzitivnost i specifičnost ive metode za otkrivanje koroanrne bolesti iznosi 91 % i 96 %, pri čemu procenat neinterpretabilnih segmenata iznosi 0 – 12 %. Sama metoda je laka za izvođene, dostupna, ali ipak ima veliku dozu zračenja i izvesna tehnička ograničenja, kao na primer da prostorna

rezolucija ove metode dosta zavisi od srčane frekvence, ukoliko je ona veća od 80/min, snimak može biti neinterpretabilan (128).

1.10.4 Neinvazivna angiografija putem emisije kompjuterske tomografija (EBCT)

Ova metoda ima dosta veliku prostornu i vremensku rezoluciju što omogućava dosta jasno i detaljno neinvazivno prikazivanje koronarnih arterija, Njena senzitivnost i specifičnost su nešto manji u odnosu na MSCT i iznose 87% i 91%, ali je kod ove metode takođe i manja doza zračenja (129).

1.11 Detekcija koronarne bolesti

1.11.1 Razlike između funkcionalne i anatomske dijagnostike

“Zlatni standard” za otkrivanje koronarne bolesti je invazivna koronarna angiografija koja definiše koronarnu bolest kada postoji suženje lumena nekih od epikardijalnih krvnih sudova veće od 50%. međutim funkcionalne tehnike kao psotojanje ishemije bilo poremećaja segmentne kinetike leve komore bilo stresom indukovanih perfuzionih defekata. U brojnim studijama je pokazano da anatomski definisana koronarna bolest, odnosno stenoza veća od 50% ne dovodi uvek do ishemije na funkcionalnim testovima. U ranijim studijama, skoro 50% intermedijarnih stenoz (50-70% suženja lumena) ne dovode do ishemije na SPECT-u (130).

Takođe i CT tehnike mogu definisati stenozu manju od 50% kada je na angiografiji ta ista stenoz veća od 50%. (128).

1.12 Stresna ehokardiografija

U literaturi postoji veliki broj podataka o upotrebi stresne ehokardiografije (SEHO) za određivanje prognoze ishoda bolesti u opštoj populaciji. Slično je i sa podacima koji se odnose na primenu nuklearnih tehnika. Na osnovu podataka dobijenih primenom stresne ehokardiografije mogu se razlikovati pacijenti sa niskim, intermedijarnim i visokim rizikom. SEHO test ima odličnu negativnu prediktivnu vrednost, odnosno bolesnici sa normalnim nalazom SEHO testa imaju odličnu prognozu. U meta-analiza koja je obuhvatila 13 studija sa 32 739 pacijenata, učestalost smrti i/ili infarkta miokarda kod bolesnika sa negativnom SEHO

testom bila je dosta mala, svega od 1.2%, dok je kod bolesnika sa pozitivnim SEHO testom ta učestalost bila dosta visoka 7%. Ova studija je pokazala veoma značajnu ulogu SEHO testa u stratifikaciji rizika i prognozi (130).

1.13 Kalcijumski skor koronarnih arterija

Kalcijumski skor ima dobru prognostičku vrednost, ali malu vrednost u otkrivanju koronarne bolesti. U studiji koja je uključila 10 000 asimptomatskih, kalcijumski skor je određivan pomoću EMBT i ti bolesnici su bili praćeni 5 godina. Pokazano je da bolesnici bez ili sa niskom skorom imaju odlično preživljavanje od 99 %. Nasuprot ovoj grupi, kod bolesnika sa veoma visokim kalcijumskim skorom (> 1.000) petogodišnji mortalitet bio je 12.3%. Tako da kalcijumski skor ima dobru ulogu u stratifikaciji rizika za razvoj koronarnih događaja. Čak i u kombinaciji sa tradicionalnim faktorima rizika za KVB kalcijumski skor ima značajnu prediktivnu vrednost. Pokazano je da bolesnici sa srednjim rizikom i niskim kalcijumskim skorom imaju mortalitet od 3,9%, a bolesnici sa srednjim rizikom i visokim kalcijumskim skorom od čak 9% (126).

1.14 Potreba za skriningom asimptomatskih pacijenata sa autoimunim reumatskim bolestima

Bolesnici sa reumatskim oboljenjima, zbog oštećenja koronarnih krvnih sudova, su u znatno većem riziku za pojavu kardiovaskularnih događaja u odnosu na opštu populaciju, i jakoo često kod njih postoji ishemija miokarda, bez ikakvih kliničkih simptoma.

Udruženja koja se bave ispitivanjem autoimunih reumatskih bolesti, konsenzusom preporučuje da se skrining IBS kod asimptomatskih bolesnika vrši SEHO testom kod onih kod kojih postoje EKG promene u miru, ali ne i za bolesnike sa cerebralnom i perifernom vaskularnom bolešću koji imaju 2 ili više tradicionala faktora rizika za IBS. Međutim pokazano je i da bolesnici sa manje od 2 tradicionala faktora rizika za IBS mogu imati pozitivan SPECT ili SEHO test, što ukazuje da tradicionalni faktori rizika, kao i skorovi bazirani na njima, nisu adekvatni da procene rizik za razvoj KVB kod ovih bolesnika (4).

Kako se poslednjih decenija znatno povećava broj bolesnika sa reumatskim oboljenjima neophodno je napraviti adekvatan izbor dijagnostičkog algoritma i stratifikaciju rizika za nastanak KVB kod ovih bolesnika. Funkcionalne tehnike su lako dostupne i neinvazivne, i mogu da pokažu postojanje ishemije miokarda kod ovih bolesnika. Međutim poslednjih godina sve više se koriste anatomske tehnike (EBCT i MSCT) jer one omogućavaju vizualizaciju koronarnih arterija, detektovanje funkcionalno neznčajnih aterosklerotskih suženja i omogućavaju da se proceni morfologija samog plaka. (131), ali ove metode nam ne daju informaciju o postojanju ishemije miokarda. Obzirom na veliku učestalost ishemije miokarda bez ikakvih kliničkih simptoma (nema ishemija) kod ovih bolesnik neophodan nam je adekvatan skrining ovih bolesnika. Na nesreću postoji mali broj studija koje su se bavile ispitivanjem poboljšane prognoze bazirane na skriningu. Zbog toga je jako bitno da se sprovedu velike prospektivne studije u smislu ispitivanja prediktivnih markera pojave i razvoja koronarnih oboljenja kod pacijenata sa autoimunim reumatoidnim oboljenjima (132).

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Odrediti verovatnoću pojave karotidne i koronarne ateroskleroze kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, primarnim Sjogrenovim sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija) kod bolesnika kod kojih je rađena koronarografija.
2. Odrediti težinu koronarne ateroskleroze kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, primarnim Sjogrenovim sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom primenom Sintaks skora u kvantifikaciji nalaza koronarne angiografije kod bolesnika koji imaju pozitivan stres-ehokardiografski test.
3. Ispitati koja od neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda najtačnije ukazuje na povećanu verovatnoću pojave koronarnih oboljenja kod ispitanika sa reumatoidnim artritisom, primarnim Sjogrenovim sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom kod bolesnika kod kojih je rađena koronarografija na osnovu pozitivnog stres-ehokardiografskog testa.
4. Analiza koronarne i karotidne ateroskleroze u odnosu na terapiju kojom su bolesnici lečeni.

3 MATERIJAL I METODE

Studija preseka je obuhvatila 203 ispitanika sa potvrđenom dijagnozom reumatoidnog artritisom (51 pacijenata), primarnim Sjogrenovim sindromom (50 pacijenata), sistemskom sklerozom (51 pacijenata) i sistemskim eritemskim lupusom (51 pacijenata) sa komparativnim klasičnim faktorima kardiovaskularnog rizika i mSKORE vrednostima koji se leče na Institutu za reumatologiju, KCS. U cilju određivanja statusa hronične bolesti, određeni su laboratorijski parametri od značaja za njihovo trenutno stanje (C-reaktivni protein, ANA marker i kompletna biohemija) takođe na Institutu za reumatologiju, Kliničkog centra Srbije. Pacijentima su urađena ultrazvučna (Dopler) ispitivanja na obostranoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i na obostranoj zajedničkoj femoralnoj arteriji sa određivanjem debljine intime i medije (IMT). Takođe, urađeno je transtoraksno ehokardiografsko ispitivanje a potom i stres ehokardiografija.

U sklopu istraživanja, u koje je bilo uključeno 203 ispitanika, koji imaju zapaljenske autoimune bolesti hroničnog toka od čega je obuhvaćeno 25 (12,3 %) muškaraca, prosečne starosti $53,24 \pm 14,72$ godina i 178 žena (87,7 %), prosečne starosti $58,36 \pm 10,50$ godina. Ispitivani su na Klinici za kardiologiju KCS i Klinici za radiologiju KCS u periodu od 2018. do 2019. godine .

Bolesnici koji imaju pozitivan stres ehokardiografski test na miokardnu ishemiju sprovedeni su na urađivanje selektivne koronarografije sa određivanjem Sintaks skora. Takođe, pacijenti koji su na ehokardiografskom pregledu imali povišen indirektno izmeren pritisak u desnom srcu sprovedeni su na kateterizaciju sa hemodinamskom obradom. Kod svih pacijenta je urađena MSCT koronarografija (sa računanjem kalcijum skora).

Svaki ispitanik je dao pismeni pristanak za učešće u studiji pre uključanja u ispitivanje. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Beogradu, Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije i Etičkog odbora Reumatološkog instituta u Beogradu.

Svim ispitanicima uključenim u studiju je, u cilju određivanja statusa hronične bolesti određeni laboratorijski parametri od značaja za njihovo trenutno stanje (C-reaktivni protein, ANA marker i kompletna biohemija) na Institutu za reumatologiju, Kliničkog centra Srbije.

3.1 Ultrazvučna (Doppler) ispitivanja

Ultrazvučna ispitivanja promena na krvnim sudovima vršena su primenom Acuson Antares doppler aparata, a u cilju ovog doktorskog rada obavljani su na napred navedenom aparatu u B, M i Dopler modu, linearnom sondom. Prisustvo zadebljanja u intima-mediji karotidnih arterija služi kao marker prisustva generalizovane ateroskleroze(133). Takođe, u cilju ispitivanja patoloških promena aorte primenjena je analiza Pulse Wave Doppler kod ispitanika koje je obuhvatila ova studija. Rezultati dobijeni primenom ove metode a koji se odnose na zadebljanja u intima-mediji pokazuju pozitivnu udruženost sa prevalencijom i incidencijom koronarne bolesti. Kada je zadebljanje intima-medija kompleksa >1 mm povećava se rizik od kardiovaskularnog događaja. Merenja su obavljena na zajedničkoj karotidnoj arteriji (ACC), unutrašnjoj karotidnoj arteriji (ACI) i spoljašnjoj karotidnoj arteriji (ACE) i to promeri, morfologija krvnog suda, Flow (ml/min), pik sistolik, end dijasolik, debljina intima-medija, stepen stenozе, morfologija i karakteristike plaka (27).

3.2 Ehokardiografsko ispitivanje

Ehokardiografsko ispitivanje je sprovedeno prema preporukama Evropskog i Američkog udruženja za ehokardiografiju. U toku dijagnostičkog protokola pacijenti su bili podvrgnuti 2D Doppleru upotrebom Philips IE 33 aparata. Merene su dimenzije leve komore (end-dijastolni i end-sistolni dijometri leve komore), debljina njenog slobodnog zida i interventrikularnog septuma. Volumen leve pretkomore i leve komore kao i globalna ejijsiona frakcija i frakciono skraćenje su procenjeni korišćenjem Simpson biplane metoda. Vrednosti svih parametara su računati kao prosečna vrednost tri uzastopna srčana ciklusa, a sve dimenzije su bile indeksirane prema telesnoj površini. Masa leve komore je računata prema Devereux formuli i indeksirana prema telesnoj površini (134).

Analiza transmitralnih protoka vršena je u apikalnom preseku četiri šupljine postavljanjem zapreminskog uzorka pulsnoг Dopplera u levu komoru na mesto koje se nalazi neposredno iznad vrhova otvorenih mitralnih kuspisa tokom dijasole. Određivan je odnos maksimalnih brzina transmitralnog protoka u ranoj i kasnoj dijasoli (E/A) i deceleraciono vreme (DT).

Pregled tkivnim Dopplerom je vršen u apikalnom preseku četiri šupljine postavljanjem zapreminskog uzorka tkivnog Dopplera u bazalnom segmentu interventrikularnog septuma i lateralnog zida, odnosno u bazalnom segmentu uz levu, odnosno bazalnom segmentu slobodnog zida desne komore, čime je omogućeno izračunavanje maksimalnih brzina ranog i kasnog dijastolnog transmitalnog/transtrikuspidnog protoka određenog pulsni Dopplerom. Odnos ranog transmitalnog protoka meren pulsni i tkivni Dopplerom je naknadno izračunat za levu (E/e´septal, E/e´lateral, E/e´average) i desnu komoru (E/e´tricuspid). End-dijastolni dijametar desne komore je meren kao bazalni dijametar u 2D modu apikalnog preseka 4-šupljine. Pulsni Dopplerom su registrovane brzine protoka preko trikuspidnog ušća: maksimalna brzina u ranoj dijasoli (Et), u kasnoj dijasoli (At), njihov odnos (E/A)t i deceleraciono vreme (DTt) (135).

3.3 Stres ehokardiografija

Svim bolesnicima rađen je SEHO test po modifikovanom Bruce-vom protokolu upotrebom Quinton treadmill Sistema za kontinuirani EKG monitoring i merenje arterijskog krvnog pritiska. Svim bolesnicima, pre i neposredno nakon fizičkog opterećenja, rađen je standardni ehokardiografski pregled u levom dekubitalnom položaju radi procene segmentne kinetike. Za procenu poremećaja segmentne kinetike korišćen je 16-segmentni model. Test je definisan kao pozitivan za postojanje ishemije ukoliko je neposredno nakon testa došlo do novih ili pogoršanja postojećih poremećaja segmentne kinetike u odnosu na mir na ehokardiografiji i/ili pojava ili produbljenje postojeće depresije ST segmenta ≥ 1 mm 80 msec nakon J tačke . (120).

Kriterijumi za prekid testa su bili sledeći:

1. Pojava horizontalne ili nishodne ST depresija \geq od 1 mm na 80 msec od „J“ tačke
3. Elevacija ST segmenta (sa elevacijom „J“ tačke) \geq 1 mm na 60 msec od „J“ tačke
4. Bol u grudima tokom opterećenja koji se pojačava tokom testa,
5. Pojava kompleksnih komorskih poremećaja ritma,
6. Hipotenzivna reakcija na napor (preko 230/120mmHg)
7. Nemogućnost bolesnika da prati traku
8. Subjektivne tegobe od strane bolesnika (zamor, vrtoglavica, bolovi u nogama)

3.4 CT- angiografija

Ispitivanja eventualnih promena na krvnim sudovima pacijenata za potrebe sprovođenja istraživanja u ovoj doktorskoj tezi je obavljen primenom multiSLEjsnog (multidetektorskog) CT aparata VCL Lightspeed 64 MD, GE. Tehnika se brzo razvija, tako da je 64-SLEjsni (detektorski) skener sada klinički standard. U opštoj populaciji, senzitivnost i specifičnost za detekciju koronarne bolesti su 91 % i 96 % (128). Multidetektorska kompjuterizovana tomografija omogućava neinvazivnu procenu sa detekcijom i kvantifikacijom koronarno deponovanog kalcijuma u zidu arterija (128). Agatston skor < 10 predstavlja nesignifikantni kalcijum, 11-100 blaži kalcijum, 101- 400 srednju vrednost, 401- 1000 ozbiljno nakupljanje kalcijuma, dok > 1000 ekstenzivno nakupljanje kalcijuma. Mada je koronarno nakupljanje kalcijuma u bliskoj korelaciji sa uznapredovalom aterosklerozom, ne predviđa značajnu koronarnu stenozu i nije visoko specifično u smislu predviđanja ozbiljnijih oboljenja (126). Ovaj pristup je korišćen za procenu razvoja aterosklerotskog procesa i procenu prognoze i stratifikacije rizika. Opservacione studije su pokazale da pacijenti sa hroničnim reumatoidnim oboljenjima imaju značajno viši kalcijumski skor nego kontrolna grupa ispitanika. Na osnovu svega može se zaključiti da kalcijumski skor predstavlja najvredniji standard za procenu stratifikacije rizika, u smislu da determiniše intenzitet dalje dijagnostike, prevencije i lečenja. Obzirom da suhronična reumatoidna oboljenja veoma često udružena sa drugim komorbiditetima uključujući i kardiovaskularne bolesti, ova metoda je veoma značajna kao mera sekundarne prevencije i primene preporuka za lečenje kod pacijenata koji imaju značajno povišeni kalcijumski skor (126).

3.5 Koronarografija

Nije potrebno posebno isticati da je koronarografija „zlatni standard“ u dijagnostikovanju kardiovaskularnih oboljenja, bilo da je reč o klasičnoj aterosklerotskoj, opstruktivnoj bolesti, funkcionalnom poremećaju ili ređim uzrocima tipa pojave anomalija, zapaljenskih bolesti i sl. Invazivna priroda metode nosi sa sobom rizik od pojave ozbiljnih komplikacija, čija je relativna učestalost niska (< 1 %) (131), međutim, visok apsolutni broj primenjenih postupaka upućuje na veliku važnost pridržavanja kliničkih indikacija. Kritičkim pristupom mogu se prevenirati

dogadjaji koji uključuju smrtne ishode, infarkte miokarda, ventrikulske aritmije ili veće vaskularne komplikacije. Nakon ispravnog postavljanja indikacije, pravilan odabir vaskularnog pristupa sledeći je korak kojim se može smanjiti broj komplikacija.

Koronarografsko ispitivanje je vršeno primenom Axiom Artis (Siemens) aparata primenom tzv. Sones tehnike iz radijalne arterije. Nakon detaljne primene ove dijagnostičke metode pored jasne dijagnoze postojanja koronarnih oboljenja moguće je isplanirati i odgovarajuće dalje lečenje u smislu primene by pass hirurške intervencije ili ugradnje stenta (136). Prilikom ispitivanja koristišćen je Syntax skor 1 kojim se prati 11 različitih parametara u cilju odabira pacijenata za dalju intervenciju. Kod pacijenata kod kojih Syntax skor bude imao vrednost do 22 biće indikovana dalja primena perkutane koronarne intervencije- ugradnja stenta. Kod pacijenata sa vrednošću Syntax skora od 22 do 33 boda primenjivaće se perkutana koronarna intervencija ili by pass hirurgija koronarne arterije, dok će se u grupi pacijenata sa Syntax skorom većim od 33 boda biti primenjivana by pass hirurgija koronarne arterije (136).

3.6 Statistička metodologija

Svi podaci su obrađeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost \pm standardna devijacija), tabelarno i grafički. U radu su primenjene sledeće statističke metode za obradu i analizu podataka , distribucija frekvencija varijabli koje se prate i analiziraju ,kao i neposredna analiza tabelarnih podataka i analiza na osnovu grafikona.

- Deskriptivna statistika je korišćena da se sumiraju karakteristike u ukupnom uzorku i u okviru analiziranih grupa pacijenata sa reumatoidnim artritisom, primarnim Sjogrenovim sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom, po osnovnim demografskim, biohemijskih i kliničkim karakteristikama, kao i pojedinačni i udruženi faktori rizika za KVB .

Od univarijantnih statističkih metoda korišćeni su:

- Atributivna obeležja/ varijable su upoređene korišćenjem χ^2 testa (sa Fišerovim testom) , test proporcije.
- Kao pokazatelji odnosa među grupama za statističko opisivanje kod kontinuiranih obeležja korišćene su i analizirane mere varijabiliteta statističkih serija, intervali varijacije, standardna devijacija , koeficijent varijacije, a od mera centralne tendencije analizirane su

aritmetička sredina , a kod podataka čija serija odstupa od normalne raspodele (za analizu normalnosti raspodele posmatranih varijabli korišćen je Kolmogorov–Smirnov test) zaključivalo se nakon određivanja medijana , adekvatnim testovima .

- Kontinuirano varijable su upoređeni korišćenjem Pared t test, i / ili ANOVA - test-jednofaktorska analiza varijanse- univarijantna analiza ispitivanja uticaja odabranog prediktora na nezavisnu varijablu, ili Kruskal Wallis test (za promenljive kojoj se nisu normalno raspodelili) StudentovTtest- za parametrijska obeležja (za nezavisne uzorke).
- Spirmanova i Pirsonova korelaciona analiza ispitivanja međusobnog uticaja odabranih varijabli, u ukupnom uzorku i u grupama kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom, primarnim Sjögren sindromom, sistemskom sklerozom i reumatoidnim artritism,
- Odd Ratio (OR),relativni rizik (RR), za identifikaciju i kvantifikaciju faktora rizika unakrsnim odnosima-odnosima šansi u ukupnom uzorku i u grupama.

Od multivarijantnih statističkih metoda korišćeni su:

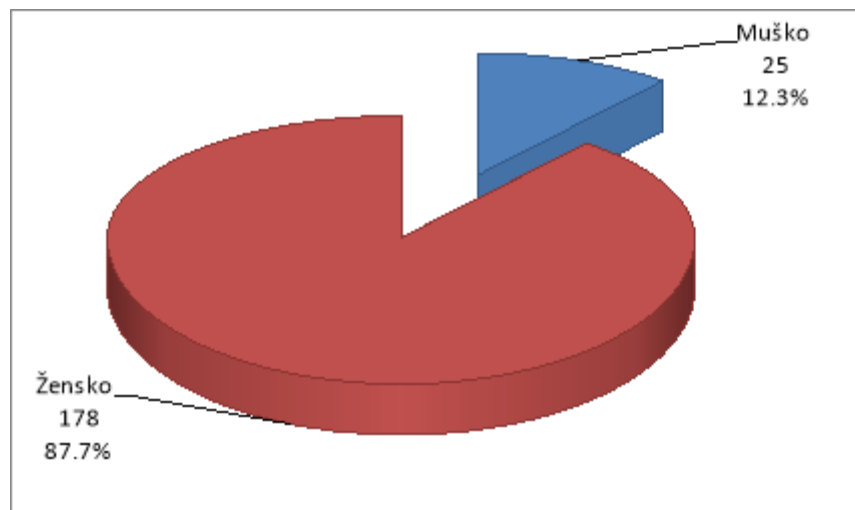
- R.O.C. kriva – određivanje senzitivnosti i specifičnosti, kao i analiza uticaja prediktora i moć njihovog uticaja na zavisnu varijablu. su konstruisani da se odredi, cut - off vrednosti i da se identifikuje prognostički uticaj odabranih parametara u odnosu na odabrani događaj,
- Multivarijanta regresiona analiza –logistička regresiona analiza (za dihotomnu zavisnu varijablu)-izdvajanje prediktora i moć njihovog uticaja . U višestruku linearnu regresionu analizu uvršteni su svi parametri čiji je $p < 0,10$ u korelacionoj analizi
- Kaplan-Meier kumulativna verovatnoća pojave KVB značajne koronarne i karotidne bolesti (poređenje dva ili više događaja i izračunavanje mogućnosti njihovog odigravanja u određenom vremenu praćenja, a Log Rank test za izračunavanje razlike u ukupnom preživljavanju između grupa u odnosu na pojavu KVB–značajne koronarne i karotidne bolesti.

P vrednosti < 0.05 su prihvaćene kao značajne . Statistička obrada i analiza urađena je u SSJS-u ver. 22.0 (SSJS , Inc, Chicago, IL).

4 REZULTATI

4.1 Karakteristike ispitanika ukupno i prema grupama

Pacijenti obuhvaćeni istraživanjem, ispitivani su na Klinici za kardiologiju KCS i Klinici za reumatologiju KCS u periodu od 2018 do 2019 godine (Grafikon 1). Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema polu: žene su statistički značajno zastupljenije (odnos oko 7:1) u analiziranom uzorku $\chi^2=176,1$, $p<0.0001$.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu

4.1.1 Demografske karakteristike, prisustvo rizika za kardiovaskularna oboljenja u ukupnom uzorku

Istraživanje je obuhvatilo 203 ispitanika sa zapaljenskim autoimunim bolestima hroničnog toka prosečne starosti $57,7 \pm 11,2$ godina. BMI je u ukupnom uzorku iznosio $25,7 \pm 4,6$ kg/m². Sistolni pritisak je u ukupnom uzorku iznosio $132,9 \pm 18,5$ mmHg, a dijastolni pritisak je u ukupnom uzorku iznosio $80,4 \pm 14,5$ mmHg, puls je iznosio u proseku $80,4 \pm 14,5$ otkucaja u minutu. CRP u remisiji je u ukupnom uzorku u proseku iznosio $1,7 \pm 0,8$ mg/L (tabela 1).

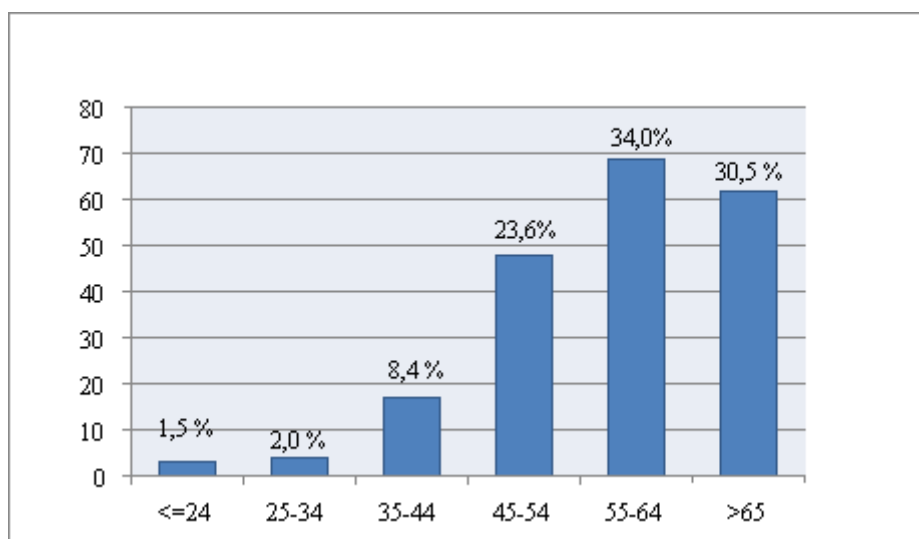
Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata u ukupnom uzorku

Karakteristike	Mean	±	SD
Starost (Godine)	57.7	±	11.2
BMI (kg/m ²)	25.9	±	4.6
Sistolni pritisak (mmHg)	132.9	±	18.5
Dijastolni pritisak (mmHg)	84.3	±	12.4
Puls (otkucaji/min)	80.4	±	14.5
CRP (mg/L)	1.7	±	0.8

Prosečna starost ispitanika u ukupnom uzorku je iznosila 57,73±11,19 godina, najmlađi ispitanik imao je 21 godinu, dok je najstariji ispitanik imao 80 godina. U studiji je bilo 25 (12,3 %) muškaraca prosečne starosti 53,24±14,72 godina i 178 žena (87,7 %) prosečne starosti 58,36±10,50 godina.

Pacijenti su podeljeni u starosne grupe (grafikon 2), tako da su najzastupljeniji ispitanici u dobi 55-64 i 65 i više godina.

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema dobnim grupama, $p < 0,001$.



Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema dobnim grupama

4.1.1.1 Body mass index kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima

U tabeli 2 su prikazane prosečne vrednosti u odnosu na pol, starost, težinu i visinu, body mass index (BMI) i body surface area (BSA). Prosečan BMI nije značajno različit u odnosu na pol.

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema polu i prema osnovnim demografskim prosečnim vrednostima

		Broj	Prosek	SD	Minimum	Maksimum	F test p
Starost	Muško	25	53,24	14,72	23,00	76,00	4,670 0,032*
	Žensko	178	58,36	10,50	21,00	80,00	
	Total	203	57,73	11,19	21,00	80,00	
Tezina(kg)	Muško	25	82,84	16,18	51,00	116,00	21,391 0,000**
	Žensko	178	69,57	13,02	40,00	106,00	
	Total	203	71,20	14,10	40,00	116,00	
Visina (cm)	Muško	25	177,44	7,27	163,00	195,00	88,940 0,000**
	Žensko	178	164,11	6,53	145,00	182,00	
	Total	203	165,75	7,93	145,00	195,00	
BSA	Muško	25	2,01	0,22	1,59	2,47	35,684 0,000**
	Žensko	178	1,77	0,18	1,29	2,31	
	Total	203	1,80	0,20	1,29	2,47	
BMI	Muško	25	26,22	4,17	16,10	33,14	0,148 0,701/ns
	Žensko	178	25,84	4,65	15,89	38,39	
	Total	203	25,89	4,59	15,89	38,39	

Anova F test, Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Ispitanicima je određivan BMI kao indikator stepena uhranjenosti i eventualne gojaznosti i prilagođen važećim standardima za pojedine starosne grupe (tabela 3). Prosečan BMI u ukupnom uzorku iznosilo je $27,39 \pm 4,73$, najniža vrednost BMI bila je 15,89, dok je najviši BMI iznosio 38,39.

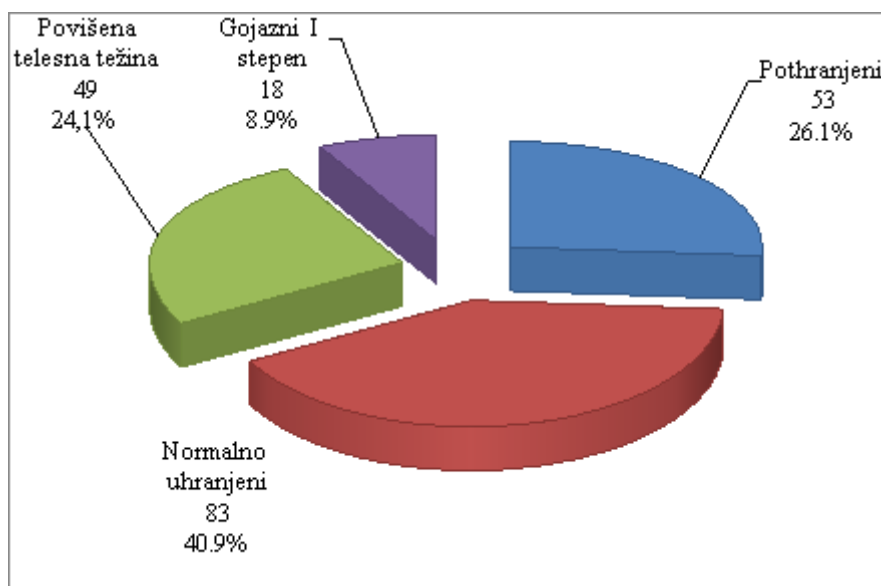
Prosečan BMI muškaraca iznosilo je $26,22 \pm 4,17$, a kod žena je BMI bio neznatno niži i iznosio je $25,89 \pm 4,59$, p=ns..

Tabela 3. Step en uhranjenosti u odnosu na telesnu težinu i starost ispitanika

Starost	Smanjena telesna težina	Normalna težina	Povišena telesna težina	Gojaznost I stepena (adipositas)	Gojaznost II stepena
18 - 24	< 19	19 - 24	24 - 29	29 - 39	> 39
25 - 34	< 20	20 - 25	25 - 30	30 - 40	> 40
35 - 44	< 21	21 - 26	26 - 31	31 - 41	> 41
45 - 54	< 22	22 - 27	27 - 32	32 - 42	> 42
55 - 64	< 23	23 - 28	28 - 33	33 - 43	> 43
65+	< 24	24 - 29	29 - 34	34 - 44	> 44

Stepen uhranjenosti određivan je na osnovu tabele 3 u odnosu na starost ispitanika (dobne grupe i visine BMI u određenim starosnim grupama).

U ukupnom populacionom uzorku registrovano je 53 (26,1 %) pothranjenih ispitanika, normalno uhranjenih je bilo 83 (40,9 %), sa povećanom telesnom težinom i ispitanika sa I stepenom gojaznosti 67 (33 %) što je prikazano na grafikonu 3.



Grafikon 3. Distribucija ispitanika prema stepenu uhranjenosti

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema uhranjenosti, značajno su najzastupljeniji normalno uhranjeni ispitanici, ($p < 0,05$).

4.1.1.2 Krvni pritisak i puls kod pacijenata sa hroničnim zapaljenskim reumatskim bolestima

U tabeli 4 je prikazana distribucija ispitanika prema prosečnim vrednostima sistolnog (TAS) i dijastolnog (TAD) krvnog pritiska i pulsa u miru u ukupnom uzorku i u odnosu na pol.

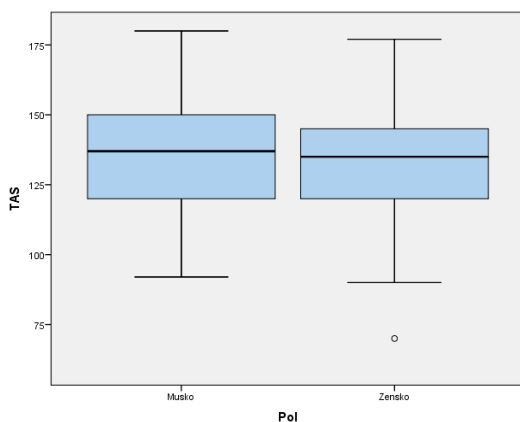
Zabeležene su blago povišene vrednosti krvnog pritiska (prosečan krvni pritisak za celu grupu je iznosio 132/84 mmHg), ali i lako ubrzan puls u miru (prosečna vrednost SF 79,95/min).

Prosečan TAS i TAD muškaraca je bio nesignifikantno viši nego kod žena kao i puls u miru (grafikoni 4 i 5, tabela 4).

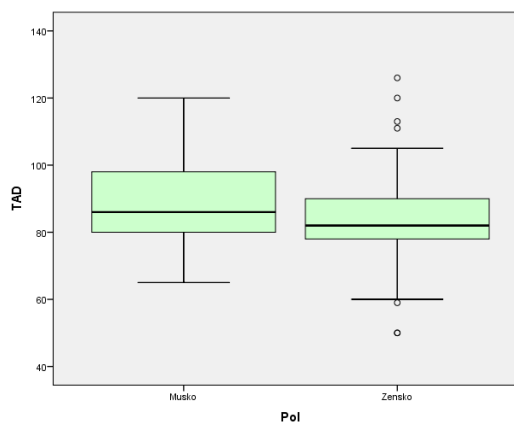
Tabela 4. Distribucija ispitanika prema polu i prema osnovnim vrednostima KP u miru

		Broj	Prosek	SD	Minimum	Maksimum	F test p
TAS	Muško	25	134,12	21,67	92,00	180,00	0,283
	Žensko	177	132,02	18,03	70,00	177,00	0,595/ ns
	Total	202	132,28	18,47	70,00	180,00	
TAD	Muško	25	87,60	14,25	65,00	120,00	2,086
	Žensko	177	83,79	12,06	50,00	126,00	0,150/ ns
	Total	202	84,26	12,38	50,00	126,00	
Puls u miru	Muško	25	83,32	17,28	63,00	126,00	1,135
	Žensko	177	79,95	14,44	49,00	137,00	0,288/ ns
	Total	202	80,37	14,82	49,00	137,00	

Anova F test, Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001



Grafikon 4. Prosečne vrednosti TAS prema polu (p = 0,595)



Grafikon 5 Prosečne vrednosti TAD prema polu (p = 0,150)

4.1.2 Analiza multipnih faktora rizika za KVB u ukupnom uzorku

U ukupnom analiziranom uzorku je bilo 178 (87,7 %) žene, dokazano su statistički značajno zastupljenije (odnos oko 7:1) u analiziranom uzorku, p<0.0001.

Atrijalnu fibrilaciju imalo je 2(1 %) ispitanika(tabela 5.).

U ukupnom analiziranom uzorku je bilo 94 (46,3 %) ispitanika bez arterijske hipertenzije (HTA), dok je 109 (53,7 %) ispitanika imalo HTA (tabela 5.), što ukazuje da je bilo nesignifikantno više ispitanika sa arterijskom hipertenzijom, p=0,292.

Gojaznih ispitanika je bilo 67 (33 %), dok u ukupnom uzorku 136 (67 %) ispitanika nije bilo gojazno, što ukazuje da je značajno bilo više ispitanika bez ovog faktora rizika, $p < 0,001$.

Nepušača je bilo statistički značajno više, odnosno 122(60,1 %), dok je pozitivnu istoriju navike pušenja u anamnezi imalo 81(39,9 %) ispitanika, $p < 0,001$. Statistički je značajno bilo manje nepušača u odnosu na pušače, tako da je ovaj faktor rizika bio ređe zastupljen u ispitivanoj grupi.

Povišene vrednosti lipidnog statusa imalo je 45 (22,2 %) ispitanika, dok je 158 (77,8 %) ispitanika imalo je holesterol u normalnim –refrentnim granicama(tabela 5.), odnosno u ukupnom uzorku je bilo značajno više ispitanika bez hiperlipidemije, $p < 0,001$. Gojaznih ispitanika u ukupnom analiziranom uzorku je bilo 67 (33 %)

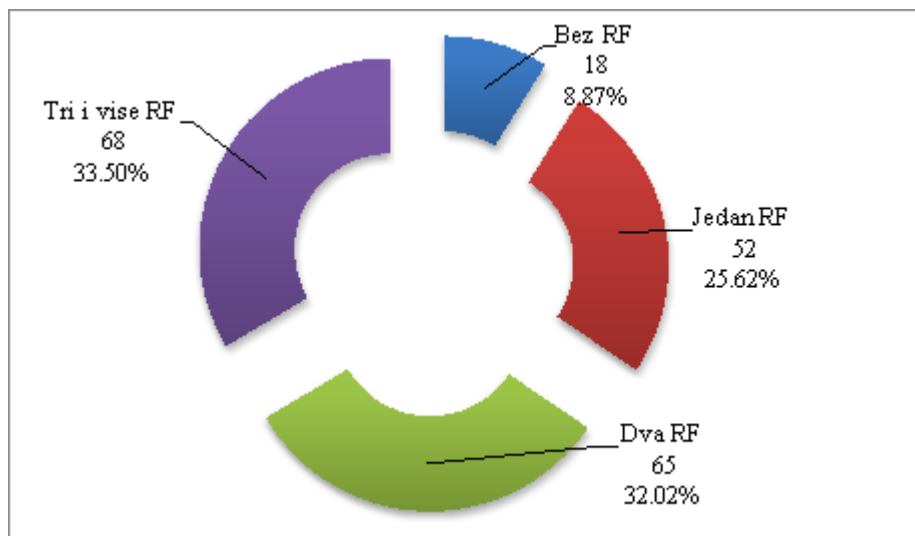
Tabela 5. Faktori rizika u ukupnom uzorku

Faktori rizika	Broj(%)
Ženski pol	178 (87.7 %)
Atrijalna fibrilacija	2 (1.0 %)
Pušenje	81 (39.9 %)
Hiperlipidemija	45 (22.2 %)
Gojaznost	67 (33.0 %)
Hipertenzija	109 (53.7 %)
Hereditet KVO	95 (46.8 %)
DM	19 (9.4 %)

Hipertenziju (HTA) je u ukupnom analiziranom uzorku imalo 109 (53,7 %) ispitanika, odnosno polovina.

U ukupnom analiziranom uzorku je bilo 108 (53,2 %) ispitanika bez naslednog faktora za kardiovaskularna oboljenja, dok je 95 (46,8 %) ispitanika imalo pozitivan hereditet za KVB, $p=0,362$.

Pacijenata koji nisu bolovali od diabetes mellitus-a je bilo statistički značajno više, odnosno 184 (90,6 %), dok je diabetes mellitus imalo samo 19 (9,4 %) ispitanika(tabela 5.), $p < 0,001$.



Grafikon 6. Prikaz ukupnog uzorka u odnosu na broj RF

U ukupnom uzorku je bilo 18 (8,9 %) ispitanika bez ijednog faktora rizika (RF). Jedan faktor rizika je imalo 52 (25,6 %) ispitanika, dva faktora rizika je imalo 65 (32 %) ispitanika obuhvaćenih istraživanjem, dok je 68 (33,5 %) ispitanika imalo tri i više FR.

Rezultati pokazuju da je ipak 133 (65,5 %) odnosno 2/3 pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjem imalo 2 ili 3 pozitivna faktora rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja.

Anemija je potvrđena kod 10 (4,9 %) ispitanika u ukupnom uzorku. Svi pacijenti sa anemijom imali su pozitivan neki od faktora rizika, a 7 (70 %) ispitanika sa anemijom imalo je dva i više faktora rizika. U menopauzi je bilo 151 (74,4 %) od ukupno 178 žena obuhvaćenih istraživanjem, dok 27 (13,3 %) ispitanica nije bilo u menopauzi.

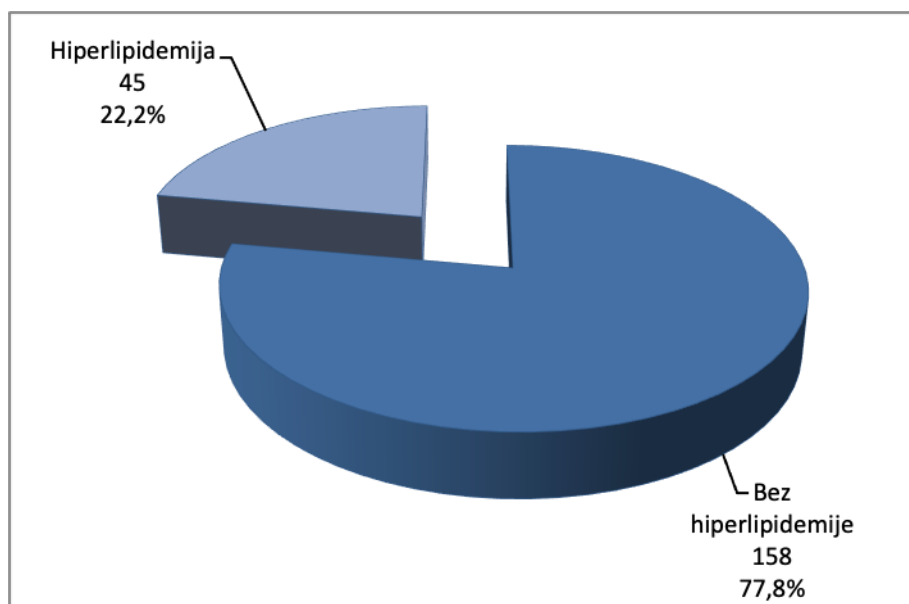
4.1.2.1 Pušenje kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima

U ukupnom populacionom uzorku registrovano je 81 (39,9 %) pušača, od čega je 57 (28,1 %) aktivnih pušača, a povremenih i bivših pušača je bilo 24 (11,8 %), dok je nepušača 122 (60,1 %).

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema navici pušenja, značajno su najzastupljeniji ispitanici nepušači, $\chi^2=8,28$, $p<0,004$

4.1.2.2 Lipidni status kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima

U ukupnom analiziranom uzorku od 203 ispitanika bilo je 158 (77,8 %) ispitanika sa urednim lipidnim statusom, dok je hiperlipidemiju imalo 45 (22,2 %) ispitanika što je prikazano na grafikonu 7.

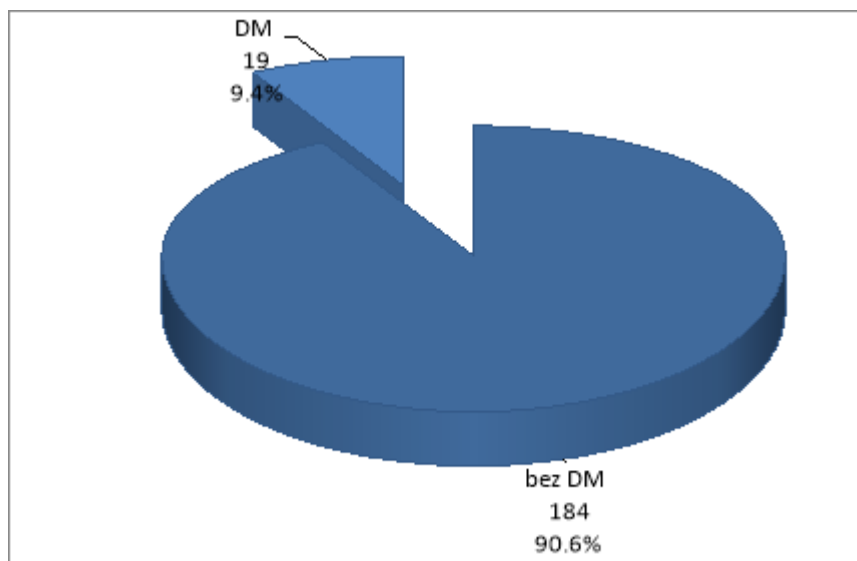


Grafikon 7. Distribucija ispitanika prema hiperlipidemiji

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema nivou lipida, tako da su značajno najzastupljeniji ispitanici sa normalnim vrednostima, $\chi^2=62,90$, $p<0,001$

4.1.2.3 Dijabetes mellitus kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima

Pacijenata koji nisu bolovali od diabetes mellitus-a je bilo statistički značajno više, odnosno 184 (90,6 %), dok je diabetes mellitus imalo 19 (9,4 %) ispitanika, $\chi^2=134,11$, $p<0,001$ (grafikon 8).



Grafikon 8. Distribucija ispitanika prema DM

4.1.3 Demografske karakteristike, prisustvo rizika za kardiovaskularna oboljenja u grupama

Na osnovu tipa hronične reumatske bolesti ispitanici su podeljeni u sledeće grupe (tabela 6):

1. Grupa sa RA- 52 (25,6 %) ispitanika
2. Grupasa SSc - 51 (25,1 %) ispitanik
3. Grupa sa SLE- činilo je 50 (24,6 %) ispitanika
4. Grupa sa SjS- 50 (24,6 %) ispitanika

Među grupama formiranim u odnosu na tip hroničnog reumatskog oboljenja, nije bilo značajnije razlike u stepenu zastupljenosti pacijenata, $p=0,998$.

Među grupama formiranim u odnosu na sistemsku zapaljensku autoimunu bolest hroničnog toka nije bilo značajnije razlike u zastupljenosti ispitanika u odnosu na pol, $\chi^2=4,943, p=0,176$.

Međutim, u svakoj od grupa je zastupljenost muškaraca statistički značajno manja i kreće se od 4 % u grupi ispitanika sa sistemskim Sjögrenom do najviše 17,3 % u grupi sa reumatoidnim artritismom.

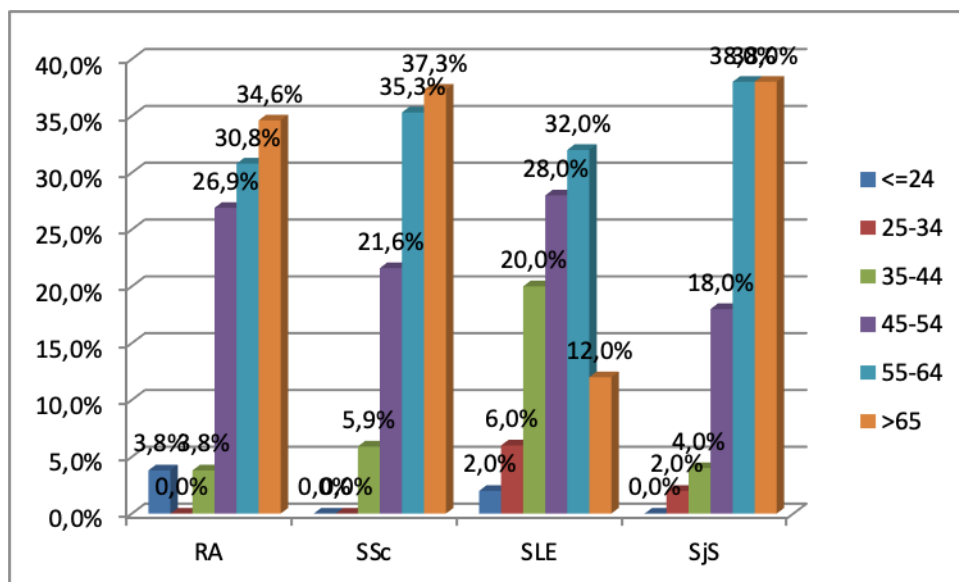
Tabela 6. Distribucija ispitanika prema osnovnim demografskim karakteristikama i prema grupama

Grupa	Ukupno		RA		SSc		SLE		SjS		p sign
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Grupa	203	100,0 %	52	25,6 %	51	25,1 %	50	24,6 %	50	24,6 %	Ns
Pol											
Muško	25	12,3 %	9	17,3 %	8	15,7 %	6	12,0 %	2	4,0 %	0,176
Žensko	178	87,7 %	43	82,7 %	43	84,3 %	44	88,0 %	48	96,0 %	
Dobna grupa											
<=24	3	1,5 %	2	3,8 %	0	0,0 %	1	2,0 %	0	0,0 %	0,012*
25-34	4	2,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	3	6,0 %	1	2,0 %	
35-44	17	8,4 %	2	3,8 %	3	5,9 %	10	20,0 %	2	4,0 %	
45-54	48	23,6 %	14	26,9 %	11	21,6 %	14	28,0 %	9	18,0 %	
55-64	69	34,0 %	16	30,8 %	18	35,3 %	16	32,0 %	19	38,0 %	
>65	62	30,5 %	18	34,6 %	19	37,3 %	6	12,0 %	19	38,0 %	
Stepen uhranjenosti											
Pothranjeni	53	26,1 %	12	23,1 %	16	31,4 %	14	28,0 %	11	22,0 %	0,777
Normalno uhranjeni	83	40,9 %	24	46,2 %	22	43,1 %	16	32,0 %	21	42,0 %	
Gojazni	49	24,1 %	11	21,2 %	11	21,6 %	15	30,0 %	12	24,0 %	
Gojazni I stepen	18	8,9 %	5	9,6 %	2	3,9 %	5	10,0 %	6	12,0 %	

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Između grupa je dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti u odnosu na dobne grupe pacijenata, $\chi^2=30,029$, $p<0,012$ (grafikon 9).

Gojaznih je bilo od 25,5 % u grupi sa SSc do 40 % u grupi SLE. Između grupa nije bilo značajnije razlike u zastupljenosti gojaznosti, $\chi^2= 5,622$, $p=0,777$.



Grafikon 9. Distribucija ispitanika prema uzrastu u grupama

Analizom prosečnih vrednosti demografskih karaktteristika prikazanih u tabeli 5 među grupama je dokazanaznačajna razlika u uzrastu, $F=7,001$, $p<0,000$.

U grupi sa SLE su istraživanjem obuhvaćeni prosečno najmlađi pacijenti sa $51,82\pm 11,28$ godina , dok su najstariji u proseku grupi sa Sjögrenom, $60,48\pm 10,36$ godina (tabela 7).

Prosečna površina tela i BMI nisu značajnije različiti među grupama ispitanika sa različitim hroničnim reumatskim oboljenjima (tabela 7).

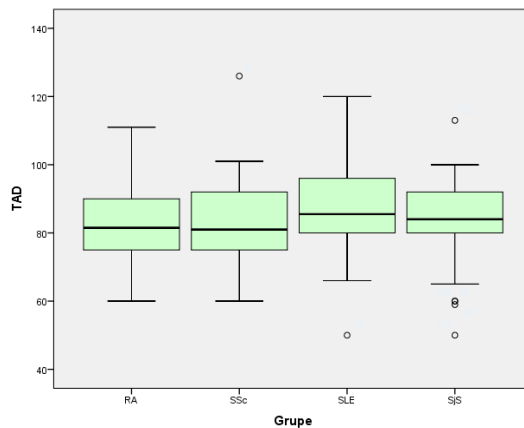
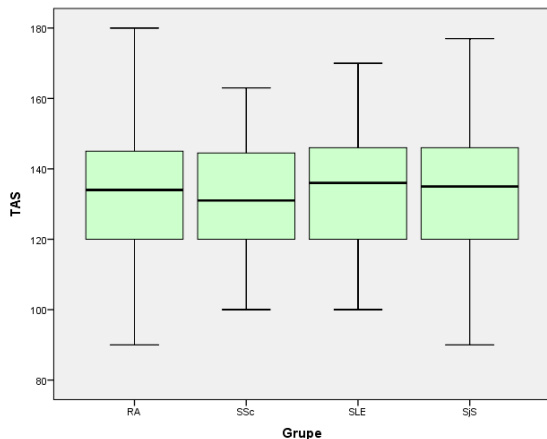
Takođe, prosečan sistolni i dijastolni krvni pritisak ispitanika u mirovanju ne razlikuju se značajnije između grupa oboljenja (tabela 7, grafikoni 10 i 10a).

Prosečan puls ispitanika u mirovanju je statistički značajno različit među grupama ispitanika $F=5,159$, $p<0,002$ (tabela 7). –U grupi sa sa reumatoidnim artritismom su istraživanjem obuhvaćeni pacijenti sa najnižim pulsom koji iznosi $76,63\pm 12,52$ otkucaja u minuti, dok su najviši puls u proseku imali pacijenti u grupi sa sistemskom sklerozom, $87,02\pm 16,50$ otkucaja u minuti (tabela 7,grafikon 11).

Tabela 7. Prosečne vrednosti demografskih karakteristika ispitanik i krvnog pritiska prema grupama

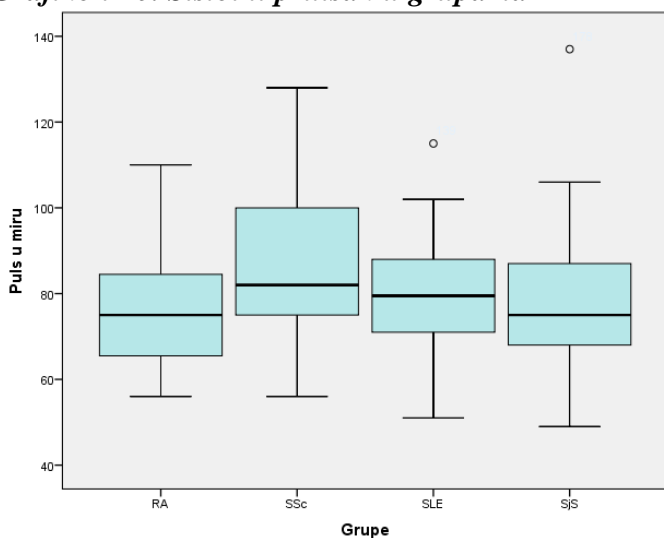
		Prosek±SD	95 % CI		Minimum	Maksimum	ANOVA F test P sign,
			Donja	Gornja			
Starost	RA	58,58±11,73	55,31	61,84	21,00	76,00	F=7,001 P= 0,000***
	SSc	59,96± 9,36	57,33	62,59	35,00	76,00	
	SLE	51,82±11,28	48,62	55,02	24,00	70,00	
	SjS	60,48±10,36	57,54	63,42	26,00	80,00	
	Total	57,73±11,19	56,18	59,28	21,00	80,00	
BSA	RA	1,83±0,17	1,78	1,88	1,47	2,31	F=1,567 P= 0,199/ns
	SSc	1,75±0,20	1,70	1,81	1,37	2,22	
	SLE	1,81±0,24	1,74	1,88	1,41	2,47	
	SjS	1,82±0,18	1,77	1,87	1,29	2,37	
	Total	1,80±0,20	1,77	1,83	1,29	2,47	
BMI	RA	26,31±4,01	25,19	27,43	20,03	34,77	F=1,252 P=0,292/ns
	SSc	25,08±4,88	23,71	26,45	15,89	36,51	
	SLE	25,51±4,90	24,11	26,90	16,10	35,56	
	SjS	26,65±4,48	25,37	27,92	17,78	38,39	
	Total	25,89±4,59	25,25	26,52	15,89	38,39	
Krvni pritisak i puls ispitanika u mirovanju							
TAS	RA	132,13±19,21	126,79	137,48	90,00	180,00	F=0,199 P=0,897/ns
	SSc	131,47±17,39	126,58	136,36	100,00	163,00	
	SLE	133,98±18,62	128,69	139,27	70,00	170,00	
	SjS	131,53±19,05	126,06	137,00	90,00	177,00	
	Total	132,28±18,47	129,71	134,84	70,00	180,00	
TAD	RA	82,63±11,25	79,50	85,77	60,00	111,00	F=1,462 P=0,226/ns
	SSc	83,51±12,34	80,04	86,98	60,00	126,00	
	SLE	87,36±13,15	83,62	91,10	50,00	120,00	
	SjS	83,61±12,58	80,00	87,23	50,00	113,00	
	Total	84,26±12,38	82,55	85,98	50,00	126,00	
Puls u miru	RA	76,63±12,52	73,15	80,12	56,00	110,00	F=5,159 P=0,002**
	SSc	87,02±16,50	82,38	91,66	56,00	128,00	
	SLE	79,08±12,05	75,66	82,50	51,00	115,00	
	SjS	78,71±15,95	74,13	83,29	49,00	137,00	
	Total	80,37±14,82	78,31	82,42	49,00	137,00	

Anova F test, Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001



Grafikon 10. Sistolni pritisak u grupama

Grafikon 10a. Dijastolni pritisak u grupama



Grafikon 11. Puls u mirovanju u grupama

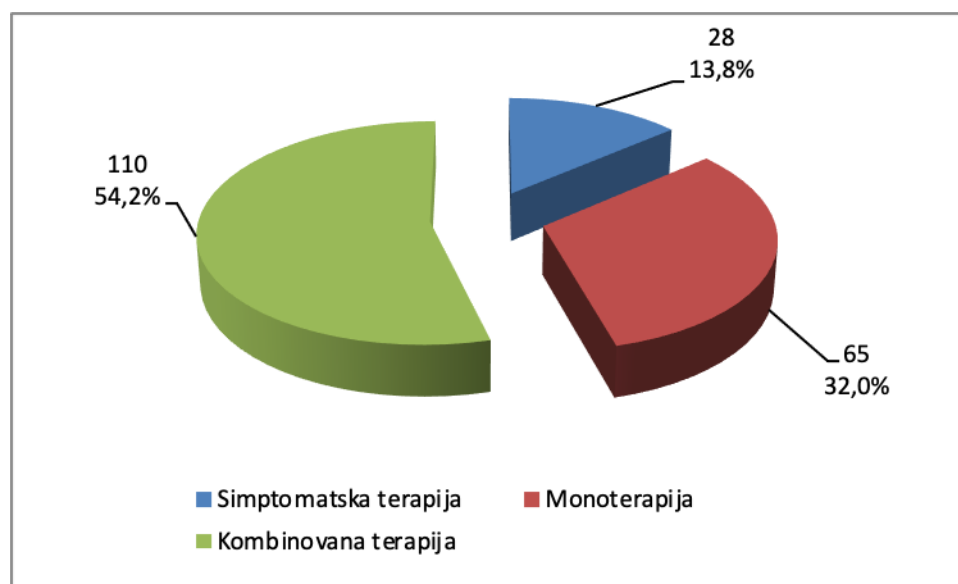
4.2 Terapija autoimune bolesti i vreme trajanja bolesti

Od 203 ispitanika monoterapiju za osnovnu reumatološku bolest primalo je 93 ispitanika ,a od tog broja je 65 (32,0 %) ispitanika imalo monoterapiju za osnovnu bolest , a 28 ispitanika bilo samo na simptomatskoj monoterapiji (tabela 8,grafikon 12).

Kombinovanu terapiju osnovne reumatološke bolest je primalo 110 (54,2 %) ispitanika u ukupnom uzorku.

Tabela 8. Terapija za osnovnu bolest u ukupnom uzorku

Terapija	Broj (%)
Simptomatska terapija	28 (13.8 %)
Monoterapija	65 (32.0 %)
Kombinovana terapija	110 (54.2 %)
Vrsta terapija u ukupnom uzorku	Broj (%)
Kortikosteroidi	94 (46.3 %)
NSAID	12 (5.9 %)
Antimalarici	18 (8.9 %)
Imunosupresivna terapija	11 (5.4 %)
Antimetabolici	38 (18.7 %)
Biološka terapija	15 (7.4 %)



Grafikon 12. Terapija za osnovnu bolest u ukupnom uzorku

Kod 203 ispitanika terapija za osnovnu bolest je bila sledeća:

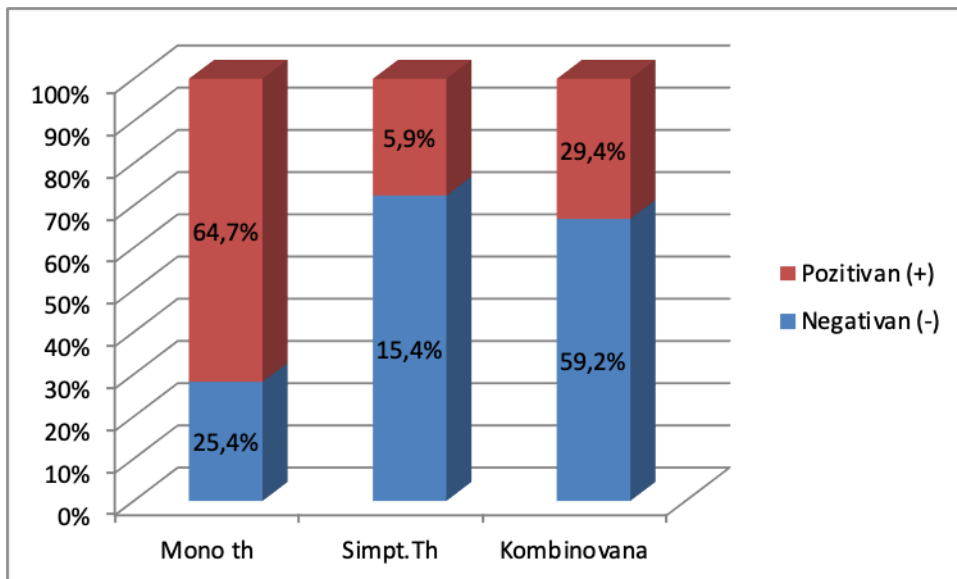
- Antimalarike je primalo 18 (8,9 %) ispitanika, antimetabolike 38(18,7 %) ispitanika, biološku terapiju 15 (7,4 %) ispitanika, kortikosteroide 94 (46,3 %) ispitanika, imunosupresive 11(5,4 %) ispitanika, NSAID 12 (5,9 %) ispitanika, dok je simptomatsku terapiju primalo 28 (13,8 %) ispitanika u ukupnom uzorku (tabela 8).

Analizom primenjene terapije za osnovnu sistemska bolest, rezultata stres-ehokardigrafskog testa i definitivne potvrde koronarne bolesti, utvrđeno je da je:

Tabela 9. Distribucija ispitanika prema terapiji, Stres-eho testu i koronarnoj bolesti

	Total		STRES-EHO				χ^2 Sign p
			Negativan (-)		Pozitivan (+)		
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Mono th	65	32.0 %	43	25.4 %	22	64.7 %	$\chi^2=20,1$ $p<0,0001^{***}$
Simpt.th	28	13.8 %	26	15.4 %	2	5.9 %	
Kombinovana th	110	54.2 %	100	59.2 %	10	29.4 %	
Terapija	Total		Koronarna bolest				χ^2 Sign p
			Ne		Da		
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Mono th	65	32.0 %	52	28.1 %	13	72.2 %	$\chi^2=14,7$ $p<0,001^{**}$
Simpt.Th	28	13.8 %	27	14.6 %	1	5.6 %	
Kombinovana th	110	54.2 %	106	57.3 %	4	22.2 %	

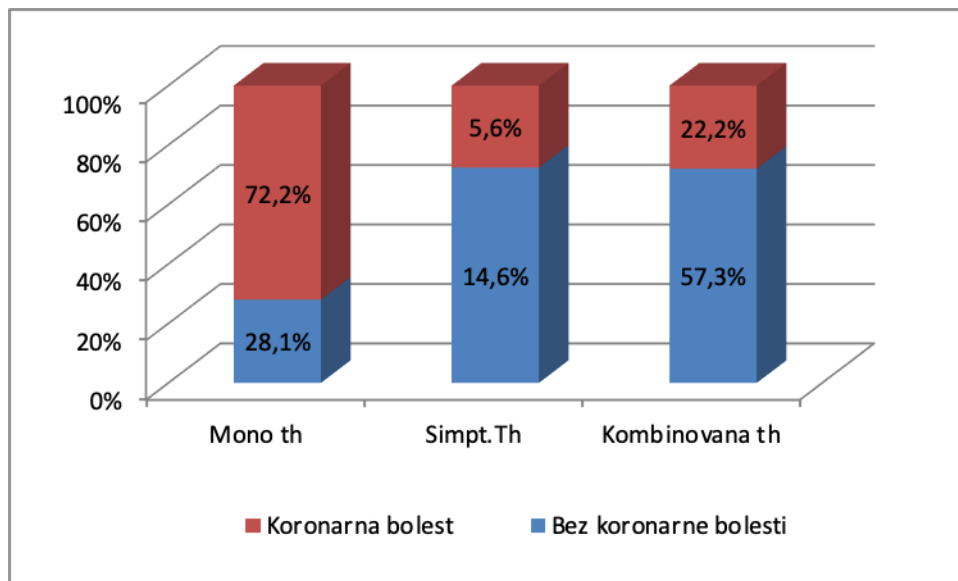
Signif, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.0001$



Grafikon 13. Distribucija ispitanika prema terapiji i Stres-eho testu i koronarnoj bolesti

- Od ukupnog broja ispitanika je bilo 34 (16,7 %) ispitanika sa pozitivnim stres-eho testom i signifikantno viši broj pacijenata ($p<0003$) sa negativnim stres-eho testom 169 (83,3 %).

- Pozitivan Stres-eho test je imalo 10 (29,44 %) pacijenata sa kombinovanom terapijom i 22 (64,7 %) pacijenata sa simptomatskom mono terapijom. Simptomatsku terapiju i pozitivan stres-eho test imalo je dva (5,9 %) od 18 pacijenata, (tabela 9,graf 13).
- Negativni Stres-eho test sa kombinovanom terapijom je imalo 100(59,2 %) , monoterapiju i negativan stres-eho test imalo je 43 (25,4 %) pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima. Simptomatsku terapiju i negativan stres-eho test imalo je 26 (15,4 %) od 169 pacijenata.
- Rezultati pokazuju da je statistički značajno učestalija pojava pozitivnog stres-eho testa kod pacijenata na monoterapiji za osnovnu sistemska bolest , nego ako je na simptomatskoj ili na kombinovanoj antiinflamatornoj terapiji ($p < 0,0001$) (tabela 9,graf 13).
- Potvrđenu koronarnu bolest dokazanu koronarografijom je imalo signifikantno manje ($p < 0,014$) pacijenata sa hroničnim reumatskim bolestima,odnosno ukupno 18 (8,9 %) u odnosu na 185 (91,9 %) koji nisu imali potvrđenu koronarnu bolest.



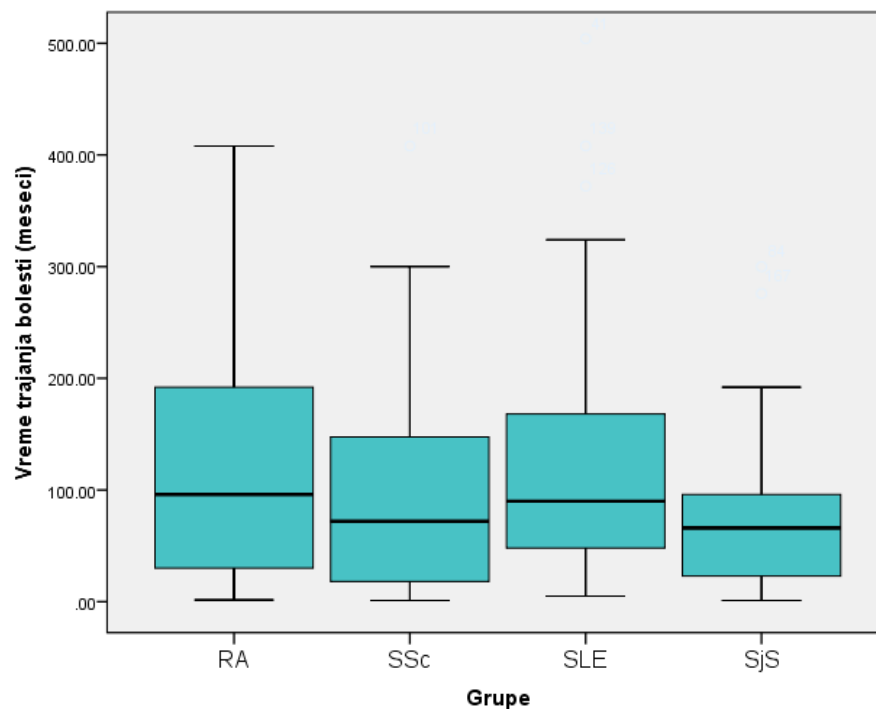
Grafikon 14. Distribucija ispitanika prema terapiji i koronarnoj bolesti

- Koronarnu bolest je imalo 4 (22,2 %) ispitanika sa kombinovanom terapijom, dok je 13 (72,2 %) ispitanika imalo mono terapiju, a jedan pacijent (5,6 %) je bio na sistemske terapiji.

- Koronarna bolest nije dijagnostikovana kod 106 (57,3 %) pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima na kombinovanoj terapiji ,kao i kod 52 (28,1 %) na simptomatskoj mono terapiji, a 27 (14,6 %) pacijenata je bilo na sistemske terapiji (tabela 9,graf 14).
- Dokazana koronarna bolest je oko tri puta češća kod bolesnika na monoterapiji 13/18 (72,2 %) u odnosu na pacijente koji su na kombinovanoj terapiji 4/18 (22,2 %). Statistički je dokazana veća učestalost koronarne bolesti kod bolesnika na monoterapiji ($p < 0,001$), (tabela 9,graf 14).

4.2.1 Terapija autoimune bolesti i vreme trajanja bolesti u grupama

Prosečno praćenje iznosilo je $115,78 \pm 103,02$ meseci praćenja sa u grupi sa reumatoidnim artritismom, u grupi sa sistemsom sklerozom je bilo u proseku $100,16 \pm 90,60$ meseci praćenja . Prosečno praćenje iznosilo je $122,04 \pm 111,04$ meseci u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom, dok je u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom prosečno praćenje iznosilo $73,84 \pm 64,14$ meseci praćenja, (grafikon 15, detaljnije u poglavlju 4.12.5.).



Grafikon 15. Distribucija ispitanika prema vremenu trajanja bolesti u grupama

Tabela 10. Distribucija pacijenta prema terapiji i prema grupama

		Total	Grupa				χ^2 Sign p
			RA	SSc	SLE	SjS	
Mono th	broj	65	16	26	11	12	26.696 p<0,000***
	%	32.0 %	30.8 %	51.0 %	22.0 %	24.0 %	
Simpt.Th	broj	28	3	5	5	15	
	%	13.8 %	5.8 %	9.8 %	10.0 %	30.0 %	
Kombinovana	broj	110	33	20	34	23	
	%	54.2 %	63.5 %	39.2 %	68.0 %	46.0 %	

Signif, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

Dokazana je statistički značajna razlika među grupama u primeni jednog ili više lekova, tako da je najveća učestalost ispitanika sa mono terapijom za osnovnu bolest u grupi sa sistemskom sklerozom (51 %), a najniža učestalost ispitanika sa mono terapijom za osnovnu sistemsku bolest je u grupi sa sistemski eritemskim lupusom (22 %) (p<0,000), (tabela 10).

Tabela 11 Distribucija pacijenta prema vrsti terapije i prema grupama

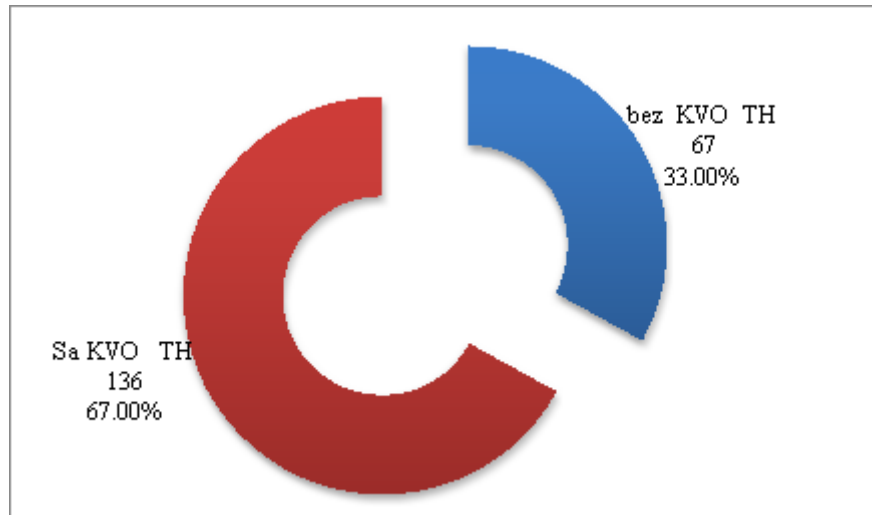
		Total	Grupa				χ^2 Sign p
			RA	SSc	SLE	SjS	
NSAID	broj	12	3	5	0	4	0.177/ns
	%	5.9 %	5.8 %	9.8 %	0.0 %	8.0 %	
Antimalarici	broj	18	2	1	3	12	0.000**
	%	8.9 %	3.8 %	2.0 %	6.0 %	24.0 %	
Antimetaboliti	broj	38	23	15	0	0	0.000***
	%	18.7 %	44.2 %	29.4 %	0.0 %	0.0 %	
Kortikosteroidi	broj	94	18	18	40	18	0.000***
	%	46.3 %	34.6 %	35.3 %	80.0 %	36.0 %	
Biološka terapija	broj	15	13	2	0	0	0.000***
	%	7.4 %	25.0 %	3.9 %	0.0 %	0.0 %	
Imunosupresivna terapija	broj	11	0	8	2	1	0.002*
	%	5.4 %	0.0 %	15.7 %	4.0 %	2.0 %	

Signif, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

U grupi sa reumatoidnim artritisom (RA) najčešći su ispitanici koji uzimaju antimetabolite , a u grupama SSc, SLE i SjS koji uzimaju terapiju kortikosteroidima (p<0,0001), (tabela 11).

4.2.2 Ostala terapija u ukupnom uzorku

Analizom ispitanika utvrđeno je da je u ukupnom uzorku bilo 67 (33 %) ispitanika bez kardiološke terapije, dok je 136 (67 %) ispitanika primalo neku vrstu kardiološke terapije (grafikon 17.).



Grafikon 17. Prikaz ukupnog uzorka u odnosu na terapiju za KVO

U ukupnom uzorku kardiološku monoterapiju je imalo je 47 (23,2 %), dva leka je uzimalo 35 (17,2 %), a 3 i više 54(26,6 %) pacijenata. ACEI/ARB terapiju je primalo 77 (37,9 %) ispitanika, statine 36 (17,7 %) ispitanika, a β blokatore 82 (40,4 %) ispitanika. Diuretike je u terapiji imalo 47 (23,2 %), ablokatore Ca kanala 55 (21,7 %) ispitanika.

Bez kardiološke terapije je bilo 27,5 % ispitanika u grupi sa sistemskom sklerozom do najviše 40 % u grupi sa sistemskmi eritemskim lupusom , dok je terapiju u vidu **monoterapije za KVB** je primalo od 14 % u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom do 33 % u grupi sa sistemskom sklerozom, a **dva leka** je uzimalo od 12 % u grupi sa sistemskmi eritemskim lupusom , do 22 u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom. **Tri i više medikamenata** je uzimalo od 17,6 % u grupi sa SSc do najviše 36 % u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom.

ACEI/ARB terapija se primenjuje kod 77 (37,9 %) ispitanika, kod 29,4 % u grupi SSc, 38,5 % u grupi RA, 40 % u SLE grupi i 40 % ispitanika u SS grupi, bez statistički značajnije razlike u učestalosti primene, $p=0,484$ (tabela 12).

Statine je primalo 36 (17,7 %) ispitanika, a od tog broja 7,8 % ispitanika u grupi SSc, 17,3 % u grupi RA, 22 % u SLE grupi, 24 % ispitanika u SS grupi, bez statistički značajnije razlike između pojedinih grupa oboljenja ($p=0,145$) (tabela 12).

Beta blokatore je u terapiji imalo 82 (40,4 %) ispitanika, a od tog broja primalo 27,5 % u grupi SSc, 40,4 % u grupi RA, 44 % u SLE grupi, a β blokatore 50 % ispitanika u SS grupi, bez statistički značajnije razlike između grupa oboljenja ($p=0,125$) (tabela 12).

Tabela 12. Distribucija ispitanika prema terapiji po grupama

	Total	%	Grupa								χ^2 Sign p.
			RA	%	SSc	%	SLE	%	SjS	%	
ACEI/ARB											
Ne	126	62,1 %	32	61,5 %	36	70,6 %	30	60,0 %	28	56,0 %	0,484
Da	77	37,9 %	20	38,5 %	15	29,4 %	20	40,0 %	22	44,0 %	
	Total		Statini								
Ne	167	82,3 %	43	82,7 %	47	92,2 %	39	78,0 %	38	76,0 %	0,145
Da	36	17,7 %	9	17,3 %	4	7,8 %	11	22,0 %	12	24,0 %	
	Total		Beta blokatori								
Ne	121	59,6 %	31	59,6 %	37	72,5 %	28	56,0 %	25	50,0 %	0,125
Da	82	40,4 %	21	40,4 %	14	27,5 %	22	44,0 %	25	50,0 %	
	Total		Diuretici								
Ne	156	76,8 %	42	80,8 %	38	74,5 %	41	82,0 %	35	70,0 %	0,445
Da	47	23,2 %	10	19,2 %	13	25,5 %	9	18,0 %	15	30,0 %	
			Blokatori Ca kanala								
Ne	148	72,9 %	45	86,5 %	31	60,8 %	33	66,0 %	39	78,0 %	0,014*
Da	55	27,1 %	7	13,5 %	20	39,2 %	17	34,0 %	11	22,0 %	

Signif, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.0001$

Diuretike je u terapiji imalo 47 (23,2 %) ispitanika, a od tog broja primalo je 25,5 % u grupi SSc zatim 19,2 % u grupi RA, najmanje u SLE grupi i to 18 % ispitanika, ($p=0,445$).

Blokatore Ca kanala je u terapiji imalo 55 (27,1 %) ispitanika, a od tog broja 39,2 % u grupi SSc, 13,5 % u grupi RA, u grupi SjS 22 % ispitanika, u SLE grupi 34 % ispitanika statistički značajno najviše, $p<0,014$ (tabela 12).

4.3 Biohemijske analize u ukupnom uzorku i među grupama

4.3.1 Hematološke analize u ukupnom uzorku i među grupama

Tabela 13. Prosečne vrednosti biohemijskih analiza ispitanikai krvnog prtiska prema grupama

		Mean	Std. Deviation	95 % CI		Minimum	Maksimum	p sign
				Lower Bound	Upper Bound			
Eritrociti	RA	4.36	0.46	4.21	4.52	3.20	5.20	0.592/ns
	SSc	4.44	0.56	4.22	4.66	3.69	6.15	
	SLE	4.23	0.55	3.94	4.51	3.05	5.32	
	SjS	4.31	0.59	4.01	4.61	3.15	5.41	
	Total	4.35	0.52	4.25	4.46	3.05	6.15	
Leukociti	RA	7.02	2.58	6.17	7.87	3.00	16.20	†0.298/ns
	SSc	6.76	2.97	5.69	7.83	3.18	17.00	
	SLE	5.60	1.36	4.95	6.26	2.66	7.90	
	SjS	6.65	3.09	5.16	8.14	3.40	14.70	
	Total	6.63	2.65	6.12	7.13	2.66	17.00	
Fe	RA	15.40	7.67	9.91	20.89	4.50	29.00	†0.412/ns
	SSc	10.24	6.40	5.66	14.82	3.00	19.00	
	SLE	12.06	7.79	4.85	19.26	4.00	23.00	
	SjS	10.92	3.83	6.16	15.68	6.30	16.00	
	Total	12.36	6.88	9.87	14.84	3.00	29.00	
HGB	RA	131.69	14.72	126.71	136.67	93.00	163.00	0.820/ns
	SSc	129.70	15.03	124.09	135.31	99.00	165.00	
	SLE	127.99	15.17	120.68	135.30	98.00	157.00	
	SjS	130.76	9.48	125.89	135.64	113.00	146.00	
	Total	130.26	14.04	127.51	133.02	93.00	165.00	
Holeesterol	RA	5.08	1.39	4.69	5.47	3.15	9.20	†0,137/ns
	SSc	4.71	1.14	4.39	5.03	3.15	8.06	
	SLE	4.90	1.22	4.55	5.24	3.15	7.35	
	SjS	5.39	1.47	4.97	5.81	3.15	9.10	
	Total	5.02	1.33	4.83	5.20	3.15	9.20	
Trigliceridi	RA	2.11	1.58	-0.40	4.62	0.50	4.27	†0.722/ns
	SSc	1.84	0.80	1.22	2.46	1.09	3.52	
	SLE	1.47	0.72	0.72	2.22	0.80	2.80	
	SjS	1.83	0.65	1.15	2.50	1.00	2.60	
	Total	1.79	0.87	1.43	2.15	0.50	4.27	

Anova F test, $p < 0.05$, †K-W test, Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

Analizom rezultata biohemijskih parametara između grupa oboljenja zaključeno je (tabela 13) da među grupama nije dokazana značajnija razlika u vrednostima eritrocita, leukocita, vrednosti gvožđa i visine hemoglobina.

Vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida nisu značajno različiti između grupa, ali su i unutar grupa uglavnom u normalnim granicama ili neznatno povišeni.

4.3.2 Faktori inflamacije

Analizom rezultata reaktanata inflamacije i reuma faktora pre započinjenja terapije i u remisiji između grupa (tabela 14) zaključuje se da :

Tabela 14. Prosečne vrednosti faktora inflamacije ispitanikai krvnog prtiska prema grupama

		Mean	Std. Deviation	95 % CI		Minimum	Maksimum	p sign
				Lower Bound	Upper Bound			
CRP pre remisije	RA	30.46	65.66	10.25	50.67	1.20	380.70	p<0.035*
	SSc	12.71	15.69	6.51	18.92	1.00	65.20	
	SLE	8.11	9.80	4.38	11.84	1.40	50.00	
	SjS	7.15	7.28	4.48	9.82	1.67	32.40	
	Total	16.23	39.89	9.31	23.15	1.00	380.70	
SE pre remisije	RA	28.79	26.30	21.39	36.19	2.00	110.00	†0.924/ns
	SSc	25.49	22.09	19.14	31.84	0.00	90.00	
	SLE	27.57	24.58	20.27	34.86	0.00	94.00	
	SjS	25.17	25.11	17.80	32.54	0.00	110.00	
	Total	26.78	24.44	23.31	30.25	0.00	110.00	
CRP u remisiji	RA	1.73	0.88	1.46	2.00	0.20	3.00	†0.827/ns
	SSc	1.63	0.88	1.27	1.98	0.00	3.00	
	SLE	1.69	0.65	1.43	1.96	0.50	3.00	
	SjS	1.56	0.78	1.29	1.84	0.00	3.00	
	Total	1.66	0.81	1.52	1.80	0.00	3.00	
SE u remisiji	RA	19.93	12.42	16.47	23.39	2.00	42.00	†0.465/ns
	SSc	20.02	11.28	16.85	23.19	1.00	42.00	
	SLE	20.65	10.72	17.60	23.70	4.00	40.00	
	SjS	23.08	11.44	19.83	26.33	4.00	43.00	
	Total	20.91	11.47	19.32	22.49	1.00	43.00	
Fibrinogen	RA	3.08	0.75	2.15	4.01	2.40	4.10	†0.310/ns
	SSc	4.64	1.52	3.24	6.05	3.19	7.40	
	SLE	3.47	0.96	2.46	4.48	2.40	5.00	
	SjS	10.08	12.83	2.98	17.18	2.20	37.00	
	Total	6.66	9.11	3.44	9.89	2.20	37.00	
Reuma Faktor	RA	12.95	4.81	9.89	16.00	1.78	15.00	†p<0.011*
	SSc	10.71	5.25	6.67	14.75	2.40	15.00	
	SLE	10.90	4.46	8.33	13.47	0.90	15.00	
	SjS	8.26	4.40	6.40	10.12	1.00	15.00	
	Total	10.21	4.86	8.95	11.48	0.90	15.00	

Anova F test, p<0.05, †K-W test, Signif, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

Dokazana je značajno viša vrednost CRP pre remisije kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom u odnosu na ispitanike iz grupa sa sistemskim eritemskim lupusom, sistemskom sklerozom i primarnim Sjögrenovim sindromom, $p < 0,035$, (tabela 14.),

- Dokazana je značajno viša vrednost Reuma Faktora, pre remisije kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom u odnosu na ispitanike iz grupa sa sistemskim eritemskim lupusom, sistemskom sklerozom i primarnim Sjögrenovim sindromom $p < 0,011$,
- Prosečne vrednosti među grupama u odnosu na sistemsku bolest pacijenata, i to vrednost CRP-a, SE i fibrinogena, u remisiji, nisu značajnije različiti, (tabela 14.).

4.4 Faktori rizika za KVB među grupama

Analizom faktora rizika za KVB među grupama (tabela 15.) zaključeno je sledeće:

Tabela 15. Distribucija ispitanika prema rizikofaktorima za KVB po grupama

Rizikofaktori	Ukupno (%)		Rizikofaktori prema grupama								χ^2 Sign p
			RA	%	SSc	%	SLE	%	SjS	%	
	Total (%)		Gojaznost								
Ne	136	67,0 %	36	69,2 %	38	74,5 %	30	60,0 %	32	64,0 %	0,435/ns
Da	67	33,0 %	16	30,8 %	13	25,5 %	20	40,0 %	18	36,0 %	
	Total (%)		Navika pušenja								
Nepušač	122	60,1 %	32	61,5 %	31	60,8 %	25	50,0 %	34	68,0 %	0,323/ns
Pušač	81	39,9 %	20	38,5 %	20	39,2 %	25	50,0 %	16	32,0 %	
	Total (%)		Hiperlipoproteinemija								
Ne	158	77,8 %	38	73,1 %	46	90,2 %	37	74,0 %	37	74,0 %	0,109/ns
Da	45	22,2 %	14	26,9 %	5	9,8 %	13	26,0 %	13	26,0 %	
	Total (%)		HTA								
Ne	94	46,3 %	26	50,0 %	25	49,0 %	25	50,0 %	18	36,0 %	0,416/ns
Da	109	53,7 %	26	50,0 %	26	51,0 %	25	50,0 %	32	64,0 %	
	Total (%)		DM								
Ne	184	90,6 %	45	86,5 %	47	92,2 %	48	96,0 %	44	88,0 %	0,351/ns
Da	19	9,4 %	7	13,5 %	4	7,8 %	2	4,0 %	6	12,0 %	
	Total (%)		Nasleđe								
Ne	108	53,2 %	29	55,8 %	32	62,7 %	31	62,0 %	16	32,0 %	0,006**
Da	95	46,8 %	23	44,2 %	19	37,3 %	19	38,0 %	34	68,0 %	

Signif, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$

Što se tiče učestalosti gojaznosti, gojaznih osoba je bilo od 25 % u grupi sa SSc do 40 % u grupi SLE, ali između grupa hroničnih reumatskih oboljenja nije registrovana statistički značajna razlika u gojaznosti $p=0,435$,

Značajno je više nepušača bilo u ispitivanoj populaciji (po grupama od 50 % do 61,5 %). Između grupa nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti nepušača i pušača, $p=0,323$.

Povišene vrednosti lipidnog statusa imalo je samo 45 (22,2 %) ispitanika, odnosno od 9,8 % u grupi SSc do 26,9 % u grupi sa RA, ali između grupa oboljenja nije zabeležena značajna razlika $p=0,109$.

Pacijenata sa arterijskom hipertenzijom (HTA) je bilo od 50 % zastupljenosti u grupama RA i SLE do 64 % u grupi SS, ali nije zabeležena međugrupna statistički značajna razlika, $p=0,416$.

Dijabetes Mellitus imalo od 4 % u grupi SLE do 13,5 ispitanika u grupi RA, ali bez međugrupne razlike, $p=0,351$.

Ukupno 95 (46,8 %) ispitanika je imalo pozitivan hereditet za KVB, statistički značajnonajviše ispitanika sa naslednim faktorom je bilo u grupi sa SS i to 68 %, dok je najniža zastupljenost zabeležena u grupi sa SSc 37,3 %. Između grupa hroničnih reumatskih oboljenja zabeležena je statistički značajna razlika u pozitivnoj istoriji na hereditet za KVB, $p<0,006$, (tabela 15.).

4.5 Rezultati ehokardiografskog pregleda u ukupnom uzorku i u grupama

Analizom pacijenata u odnosu na ehokardiografske parametre i kinetiku zidova leve komore dobijeni su rezultati koji su prikazani u tabelama 16., 17. i 18.

Vrednosti debljine interkomorskog septum i zadnjeg zida leve komore, endsistolna dimenzija leve komore, i parametri globalne kontraktilnosti leve komore (frakciono skraćenje i ejeckiona frakcija) nisu pokazale statistički značajnu razliku između grupa.

Jedina značajna razlika između grupa je zabeležena za enddijastolni dijametar leve komore ($p < 0,046$) pri čemu su najveće vrednosti EDD registrovane u grupi bolesnika sa SS, a najniže u SLE (tabela 16.).

Uvidom u prosečne rezultate za morfologiju i funkciju leve komore, kod ispitanika kako ukupno, tako i prema grupama, može se reći da bolesnici sa hroničnim reumatskim oboljenjima nemaju sklonost ka hipertrofiji zidova i dilataciji kavuma leve komore uz njenu očuvanu globalnu kontraktilnost.

Tabela 16. Prosečne vrednosti parametara UZ srca prema grupama

		Broj	Prosek±SD	Medijana	Minimum	Maksimum	ANOVA, ‡K-W test
IVS- interventrikularni septum	RA	52	0,89±0,15	0,90	0,60	1,40	1,952 p=0,122
	SSc	51	0,91±0,15	0,90	0,60	1,20	
	SLE	50	0,95±0,18	0,90	0,60	1,35	
	SjS	50	0,88±0,12	0,90	0,60	1,10	
	Total	203	0,91±0,15	0,90	0,60	1,40	
PW- zadnji zid	RA	52	0,88±0,14	0,90	0,50	1,20	0,488 p=0,691
	SSc	51	0,88±0,18	0,80	0,50	1,30	
	SLE	50	0,89±0,17	0,90	0,50	1,20	
	SjS	50	0,85±0,18	0,88	0,50	1,20	
	Total	203	0,87±0,17	0,90	0,50	1,30	
EDD- enddiastolni promer leve komore	RA	52	4,76±0,50	4,70	3,90	5,60	2,712 p<0,046*
	SSc	51	4,82±0,59	4,80	3,70	6,30	
	SLE	50	4,74±0,48	4,70	3,60	5,60	
	SjS	50	5,01±0,54	5,00	3,70	6,00	
	Total	203	4,83±0,54	4,80	3,60	6,30	
ESD- endsistolni promer leve komore	RA	52	2,93±0,42	2,90	1,80	4,00	1,633 p=0,183
	SSc	51	3,02±0,57	3,00	2,00	4,70	
	SLE	50	2,92±0,45	2,95	2,00	4,00	
	SjS	50	3,10±0,45	3,09	2,20	4,40	
	Total	203	2,99±0,48	3,00	1,80	4,70	
EF(%) po Teicholzu	RA	52	67,02±6,42	67,00	55,00	80,00	0,369 p=0,775
	SSc	51	65,73±7,58	67,00	45,00	78,00	
	SLE	50	66,70±7,27	67,00	45,00	80,00	
	SjS	50	65,93±7,63	66,00	45,00	80,00	
	Total	203	66,35±7,20	67,00	45,00	80,00	
Frakcija skracenja	RA	52	37,48±4,64	38,18	27,00	45,24	0,443 p=0,723
	SSc	51	36,32±5,44	37,50	25,40	46,30	
	SLE	50	37,05±5,35	36,27	25,93	48,00	
	SjS	50	36,78±5,59	36,55	26,67	50,00	
	Total	203	36,91±5,24	36,96	25,40	50,00	
EF(%) po Simpsonu	RA	52	61,61 %±6,48 %	62 %	50,00 %	75,00 %	1,167 p=0,324
	SSc	51	60,14 %±7,71 %	61 %	40,00 %	78,00 %	
	SLE	50	62,40 %±6,95 %	62 %	40,00 %	75,00 %	
	SjS	50	60,30 %±7,26 %	60,5 %	40,00 %	75,00 %	
	Total	203	61,11 %±7,12 %	50,9 %	40,00 %	78,00 %	

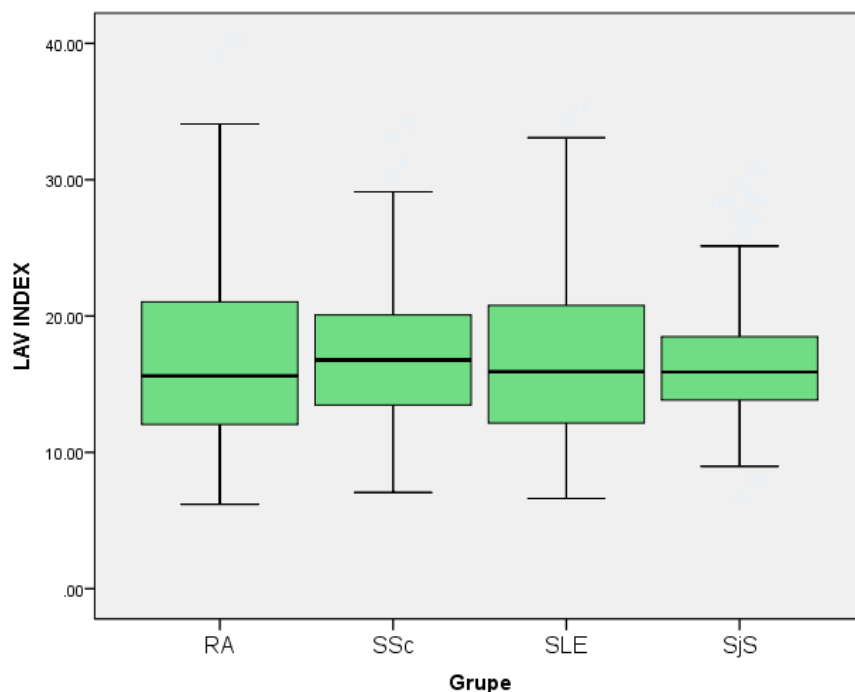
Anova F test, p<0.05, †K-W test, p<0.05

Prosečne vrednosti leve predkomore merene na tri pozicije nisu značajnije različite među grupama i iznose na prvoj meri od 3,54±0,51 u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom do 3,57±0,66 u grupi sa sistemskom sklerozom, F=0,052,p=0,984, na drugoj meri od 4,21±0,74 u

grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom do $4,42 \pm 0,78$ u grupi sa SSC, $F=0,688, p=0,560$, a u trećoj meri iznose od $3,85 \pm 0,78$ u grupi sa SSc do $4,10 \pm 0,62$ u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom, ($F=1,572, p=0,197$).

Prosečne vrednosti LAV INDEX-a ,nisu imale normalnu distribuciju pa su vrednosti testirane K-W neparametrijskim testom i nije dokazana značajnija razlika među grupama (K-W =0,751, $p=0,861$), (grafikon.18.).

Prosečne vrednosti dijametra plućne arterije su iznosile od $16,72 \pm 6,21$ u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom do $17,87 \pm 7,74$ u grupi sa sistemskom skleozom.



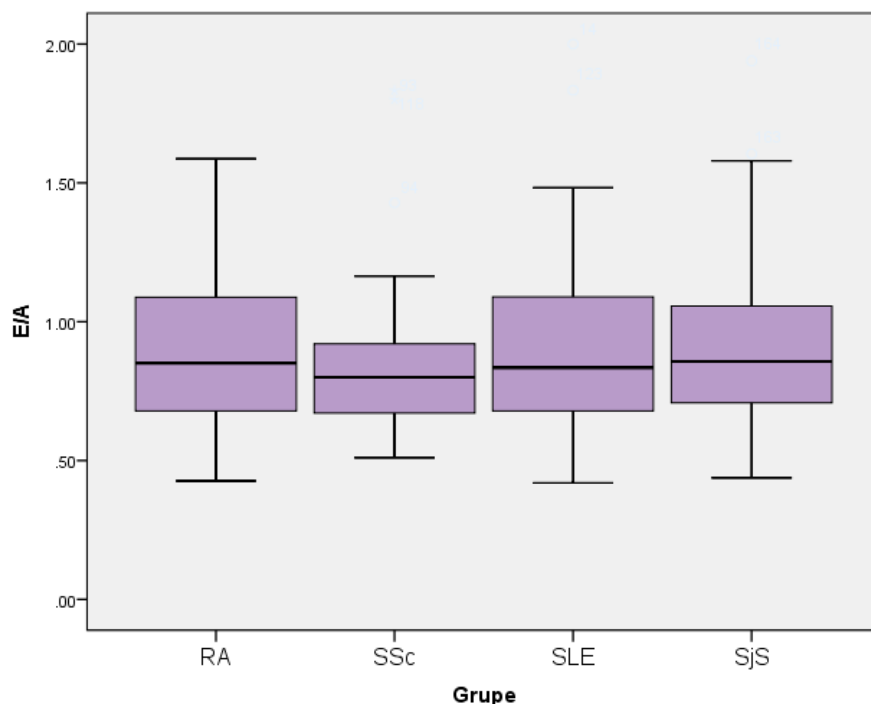
Grafikon 18. Prosečne vrednosti LAV INDEX-a u grupama

Najveći broj ispitanika imao je LAV index niži od 34. LAV INDEX viši od 34 što je parameter za oštećenu dijastolnu funkciju imalo je 5 ispitanika u ukupnom uzorku i to 2(3,84 %) u grupi sa RA, jedan (1,96 %) u grupi SSc , i po jedan odnosno 2 % ispitanika u grupama sa SLE i sa Sjorenom.

Analizom vrednosti mitralnogi utoka dokazano je da su prosečne vrednosti :

Prosečna vrednost parametra E- early filling- ranog punjenja komore pri otvaranju mitralnog zalistka nije bilo statistički značajno različito među grupama ,K-W=0,786, $p=0,853$.

Prosečna vrednost A -punjenja kao rezultat atrijalne kontrakcije bila statistički značajno različita među grupama ,K-W=1,648 , p=0,648.Odnos E/A nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=1,210 , p=0,751, (tabela17, grafikon 18).



Grafikon 19. Prosečne vrednosti odnosa E/A u grupama

Prosečna vrednost Decth E (vremetrajanja od postizanje maksimalne brzine do zavrsetka) koja se meri se na E talasu nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=0,602 , p=0,896.

Prosečna vrednost e “sept koji je pokazatelj za dijastolnu funkciju leve komore (early diastolic annular velocity)nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=0,602 , p=0,896, (tabela 17.).

Prosečna vrednost a “sept koji je pokazatelj za diastolnu funkciju leve komore (late diastolic annular velocity) nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=1,506 , p=0,214, (tabela 17.).Prosečna vrednost s’ sept Peak systolic annular velocity (S’)- pokazatelj za sistolnu funkciju leve komore bio je statistički značajno različit F=3,270, p<0,022, dokazano je da je značajno najmanja vrednost bila u grupi ispitanika sa primarnim Sjögrenovim sindromom (tabela 17.).

Odnos E/e septalno nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=1,072 , p=0,784.

Tabela 17. Prosečne vrednosti parametara UZ srca prema grupama

	Broj	Prosek	SD	Medijana	95 %CI		Minimum	Maksimum	ANOVA, ‡K-W test	
					Donja	Gornja				
E cm/s	RA	52	65.15	18.43	62.0	60.02	70.28	32	117	‡0.786 p=0.853
	SSc	51	66.39	22.51	60.0	60.06	72.72	40	140	
	SLE	50	62.70	16.94	60.0	57.88	67.52	29	100	
	SjS	50	62.04	15.34	60.0	57.68	66.40	28	95	
	Total	203	64.09	18.47	60.0	61.54	66.65	28	140	
A cm/s	RA	51	73.96	18.21	70.0	68.84	79.08	40	141	‡1.648 p=0.648
	SSc	49	77.49	23.48	72.0	70.75	84.23	42	180	
	SLE	50	73.68	22.28	67.0	67.35	80.01	40	143	
	SjS	50	71.10	17.01	70.0	66.27	75.93	33	115	
	Total	200	74.04	20.37	70.0	71.20	76.88	33	180	
E/A	RA	51	0.90	0.27	0.85	0.82	0.98	0.43	1.59	‡1.210 p=0.751
	SSc	49	0.88	0.34	0.80	0.78	0.98	0.51	2.24	
	SLE	50	0.90	0.33	0.84	0.81	1.00	0.42	2.00	
	SjS	50	0.91	0.29	0.86	0.83	1.00	0.44	1.94	
	Total	200	0.90	0.31	0.84	0.86	0.94	0.42	2.24	
Decth_E mlsec	RA	51	180.06	40.93	173.00	168.55	191.57	92.00	313.00	‡0.602 p=0.896
	SSc	50	174.14	54.71	173.00	158.59	189.69	70.00	288.00	
	SLE	49	189.22	69.19	180.00	169.35	209.10	70.00	454.00	
	SjS	49	182.31	70.02	180.00	162.19	202.42	67.00	451.00	
	Total	199	181.38	59.52	176.00	173.06	189.70	67.00	454.00	
e "sept cm/s	RA	52	6.89	1.91	6.69	6.35	7.42	3.84	11.56	‡1.210 p=0.751
	SSc	51	6.81	1.91	6.80	6.27	7.34	3.40	11.04	
	SLE	50	7.10	2.30	6.69	6.45	7.76	2.96	12.90	
	SjS	50	6.71	2.09	6.14	6.11	7.30	3.40	13.90	
	Total	203	6.88	2.05	6.43	6.59	7.16	2.96	13.90	
a "sept cm/s	RA	51	9.85	1.85	10.00	9.33	10.37	6.14	14.07	1.506 p=0.214
	SSc	50	10.26	2.21	9.98	9.63	10.89	4.93	15.80	
	SLE	50	9.84	2.37	9.76	9.17	10.51	4.72	15.58	
	SjS	50	9.37	1.92	9.21	8.82	9.91	6.25	13.50	
	Total	201	9.83	2.10	9.68	9.54	10.12	4.72	15.80	
s' sept m/sec	RA	51	0.10	0.03	0.10	0.10	0.11	0.06	0.17	3.270 p<0.022*
	SSc	49	0.10	0.03	0.09	0.09	0.11	0.06	0.16	
	SLE	49	0.11	0.03	0.09	0.09	0.11	0.05	0.15	
	SjS	48	0.09	0.02	0.09	0.08	0.10	0.06	0.14	
	Total	197	0.10	0.03	0.09	0.09	0.10	0.05	0.17	
E/e sept	RA	52	9.88	3.10	9.45	9.02	10.75	5.00	19.18	‡1.072 p=0.784
	SSc	51	10.45	4.44	9.71	9.20	11.70	4.35	28.63	
	SLE	50	9.40	2.98	8.94	8.55	10.25	4.98	16.56	
	SjS	50	9.79	3.47	9.27	8.80	10.78	5.43	27.06	
	Total	203	9.88	3.54	9.12	9.39	10.37	4.35	28.63	

Anova F test, p<0.05, ‡K-W test, p<0.05

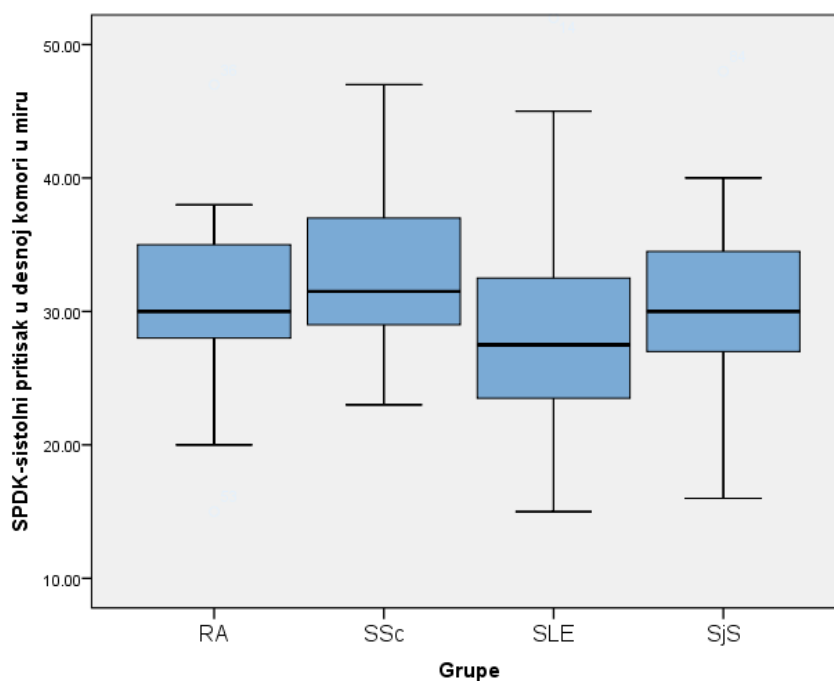
Prosečna vrednost parametra e "lateralno- lateralni annulus nije bilo statistički značajno različito među grupama ,K-W=2,539,p=0,458.

Prosečna vrednost a” lateralno nije bila statistički značajno različita među grupama ,K-W=4,321 , p=0,229,najviše vrednosti su imalipacijenti sa sistemskom sklerozom, a najniže sa sa primarnim Sjögrenovim sindromom, a zatim u RA grupi, (tabela 18.).

Prosečna vrednost s’ lateralno nije bila statistički značajno različita, F=2,025, p=0,112, niže su vrednosti u grupi ispitanika sa sistemskom sklerozom i sa primarnim Sjögrenovim sindromom.

Odnos E/e septalno nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=5,217 , p=0,157(tabela 18.).

Odnos E/e mean nije bio statistički značajno različit među grupama ,K-W=3,852 , p=0,278,a LA volumen je bio neznatno viši u grupi sa sistemskom sklerozom,p=0,863.



Grafikon 20. Prosečne vrednosti SPDK prema grupama

Tabela 18a. Multikomparacija SPDK prema grupama

(I) Grupa	(J) Grupa	Prosek razlika (I-J)	Standardnagreska	Sig.	95 % CI	
					Donaj	Gornja
SSc	RA	4.04236*	1.96409	0.041*	.1606	7.9241
	SLE	5.92270*	2.09273	0.005**	1.7867	10.0587
	SjS	2.38664	1.98817	0.232	-1.5427	6.3159

*. Signif, p<0.05

U tabeli 18 I 18a, kao i na grafikonu 20., prikazana je vrednost SPDK(sistolni pritisak u desnoj komori u miru)koja je bila statistički značajno najviša kod ispitanika sa SSc ,a najniža kod ispitanika sa Lupusom, $p < 0,035$.

Tabela 18. Prosečne vrednosti parametara UZ srca prema grupama

		Broj	Prosek	SD	Medijana	Minimum	Maksimum	
e lat cm/s	RA	52	8.19	2.21	8.01	2.80	12.10	2.539 0.468
	SSc	51	8.69	2.96	8.77	2.74	15.58	
	SLE	50	9.46	3.73	8.55	3.07	17.90	
	SjS	50	8.33	2.98	7.90	2.60	17.50	
	Total	203	8.66	3.03	8.16	2.60	17.90	
a lat cm/s	RA	51	10.93	2.61	10.72	4.39	15.80	4.321 0.229
	SSc	51	12.24	3.69	12.05	5.69	21.61	
	SLE	50	11.20	2.87	10.89	4.06	17.60	
	SjS	50	10.88	2.92	11.00	3.70	17.10	
	Total	202	11.32	3.08	11.20	3.70	21.61	
s' lateral	RA	51	0.11	0.03	0.10	0.07	0.19	2.025 0.112
	SSc	49	0.10	0.03	0.10	0.07	0.16	
	SLE	49	0.11	0.03	0.11	0.05	0.18	
	SjS	48	0.10	0.02	0.10	0.06	0.16	
	Total	197	0.11	0.03	0.10	0.05	0.19	
E/e lat	RA	52	8.40	2.92	8.26	4.00	21.43	5.217 0.157
	SSc	51	8.52	3.89	7.33	3.38	19.91	
	SLE	50	7.58	3.62	6.18	3.67	22.80	
	SjS	50	8.32	4.10	7.31	3.94	29.97	
	Total	203	8.21	3.65	7.33	3.38	29.97	
E/e mean	RA	52	8.88	2.42	8.68	4.55	15.68	3.852 0.278
	SSc	51	9.16	3.73	8.31	4.19	20.54	
	SLE	50	8.17	2.87	7.31	4.37	15.57	
	SjS	50	8.78	3.47	8.05	4.57	28.44	
	Total	203	8.75	3.16	7.99	4.19	28.44	
SPDK u miru	RA	41	30.54	5.67	30.00	15.00	47.00	2.955 0,035*
	SSc	38	34.58	9.66	31.50	23.00	69.00	
	SLE	32	28.66	7.87	27.50	15.00	52.00	
	SjS	39	32.19	10.82	30.00	16.00	65.00	
	Total	150	31.59	8.89	30.50	15.00	69.00	
LA Volumen	RA	52	31.24	12.35	28.06	10.80	62.37	0.742 0.863
	SSc	51	31.80	15.99	27.42	11.51	103.36	
	SLE	50	30.26	12.12	27.20	12.75	65.02	
	SjS	50	31.33	11.97	29.30	11.49	79.30	
	Total	203	31.16	13.13	28.11	10.80	103.36	

Anova F test, $p < 0.05$, ‡K-W test, $p < 0.05$

4.5.1 Odabrani ehokardiografski parametri kao uslov za dijastolnu disfunkciju u grupama

Poređenjem distribucija frekvencija parametara UZ prikazanih u tabeli 19 nije dokazana statistički značajnija razlika u distribuciji ispitanika prema hroničnoj bolesti i vrednostima određenih parametara koji u posmatranim rasponima izmerenih vrednosti mogu predstavljati uslov za dijastolnu disfunkciju.

Kod pacijenata je analiziran LA index u rasponu normalnih vrednosti (<34) i vrednosti iznad 34 koje odstupaju od normalnih vrednosti. Nije dokazana signifikantna razlika između grupa, ($p=0,906$).

Kod pacijenata je analiziran odnos E/A talas u rasponu normalnih vrednosti (više od 1 pa do 1.99) i vrednosti koje odstupaju od normalnih vrednosti. U grupi SLE je neznatno više ispitanika sa normalnim odnosom E/A talasa (30 %), a u grupi sa sistemskom sklerozom najmanja je zastupljenost ispitanika sa normalnim odnosom E/A talasa (22,4 %). Nije dokazana signifikantna razlika između grupa, ($p=0,829$).

Trikuspidna regurgitacija normalne brzine je učestalija kod ispitanika u svim grupama, kreće se od 69.2 % ispitanika u grupi sa RA do 80 % u grupi sa SLE. Nije dokazana signifikantna razlika između grupa, ($p=0,289$).

Odnos E/e mean normalnih vrednosti je učestaliji kod ispitanika sa SLE, i iznosi 60 % ispitanika dok je u grupi sa SSc 43,1 %, a u grupi sa RA 42,3 % ispitanika. U grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom polovina ukupnog uzorka ima normalne vrednosti odnosa E/e mean. Najviše abnormalnih vrednosti odnosa E/e mean je u grupi sa SSc i to 9,8 % ispitanika. Nije dokazana signifikantna razlika između grupa, ($p=0,437$).

Kod pacijenata je analiziran parametar septalno u rasponu normalnih vrednosti (<0.07 m/sec) i vrednosti koje odstupaju od normalnih vrednosti. Nije dokazana signifikantna razlika između grupa, ($p=0,340$).

Kod pacijenata je analiziran e lateralnou rasponu normalnih vrednosti (>0.10 m/sec) i vrednosti koje odstupaju od normalnih vrednosti. Nije dokazana signifikantna razlika između grupa, (p=0,179).

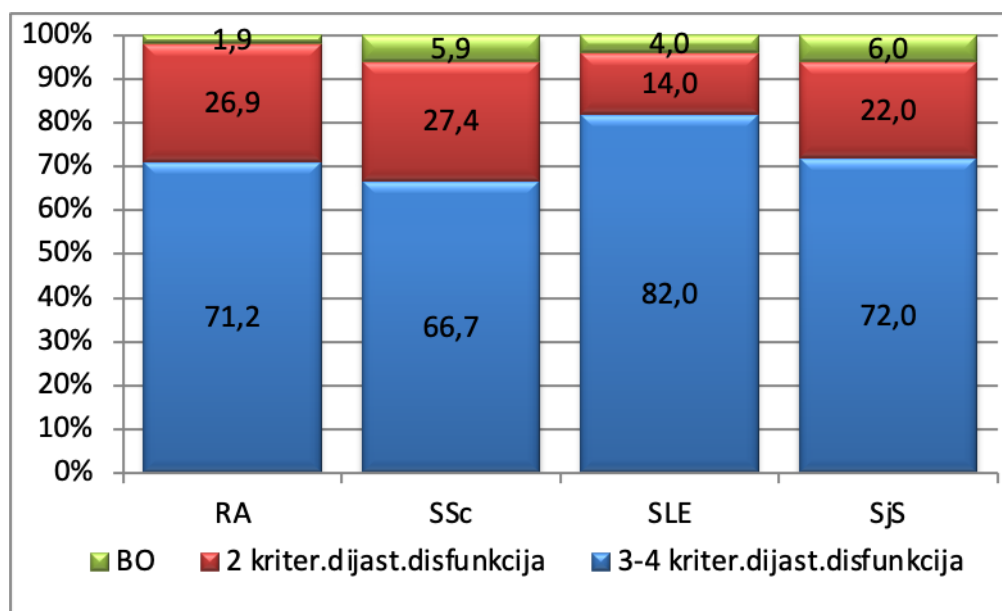
Tabela 19. Distribucija prema nalazu odabranih parametara UZ i prema grupama

PArametri UZ	Total %		Grupa								χ ² , p sign
			RA	%	SSc	%	SLE	%	SjS	%	
LA index >34-parametar za Ostecenu dijas.funkc.											
<34-normalan	198	97.5 %	50	96.2 %	50	98.0 %	49	98.0 %	49	98.0 %	0.557 0.906
>34-abnom.	5	2.5 %	2	3.8 %	1	2.0 %	1	2.0 %	1	2.0 %	
E/A normalno vise od 1 do 1.99											
Normalan odnos E/A	55	27.5 %	15	29.4 %	11	22.4 %	15	30.0 %	14	28.0 %	0.884, p=0.829.
Abnormalne vrednosto odnosa E/A	145	72.5 %	36	70.6 %	38	77.6 %	35	70.0 %	36	72.0 %	
Trikuspidna regurgitacija.											
Normalna brzina	144	70.9 %	36	69.2 %	32	62.7 %	40	80.0 %	36	72.0 %	3.753 0.289
Brzina mlaza TR v>2.8m/s	59	29.1 %	16	30.8 %	19	37.3 %	10	20.0 %	14	28.0 %	
E/e mean											
<8/sec normalno	99	48.8 %	22	42.3 %	22	43.1 %	30	60.0 %	25	50.0 %	5.878 0.437
8-14 /sec Siva zona	91	44.8 %	28	53.8 %	24	47.1 %	17	34.0 %	22	44.0 %	
Abnormalan	13	6.4 %	2	3.8 %	5	9.8 %	3	6.0 %	3	6.0 %	
e septalno											
<0.07m/sec-ostec. Dij.Fun	116	57.1 %	29	55.8 %	27	52.9 %	26	52.0 %	34	68.0 %	3.354 0.340
>7-normalna	87	42.9 %	23	44.2 %	24	47.1 %	24	48.0 %	16	32.0 %	
e lateralno											
<0.10m/sec-ostecena dij.f.	140	69.0 %	41	78.8 %	33	64.7 %	30	60.0 %	36	72.0 %	4.897 0.179
>0.10-normalna	63	31.0 %	11	21.2 %	18	35.3 %	20	40.0 %	14	28.0 %	

*. Signif, p<0.05

Kada se analizira siva zona,odnosno postojanje dva uslova za dijastolnu disfunkciju bilo je najmanje pacijenata sa u SLE grupi (14 %), a najviše u SSc grupi (27,5 %).

Među ispitanicima sa dokazanom dijastolnom disfunkcijom najzastupljeniji su ispitanici u grupi SjS (6 %), a najmanja je zastupljenost u grupi sa RA (1,9 %), ali nije dokazana signifikantna razlika između grupa (grafikon 21).



Grafikon 21. Distribucija prema dijastolnoj disfunkciji i prema grupama

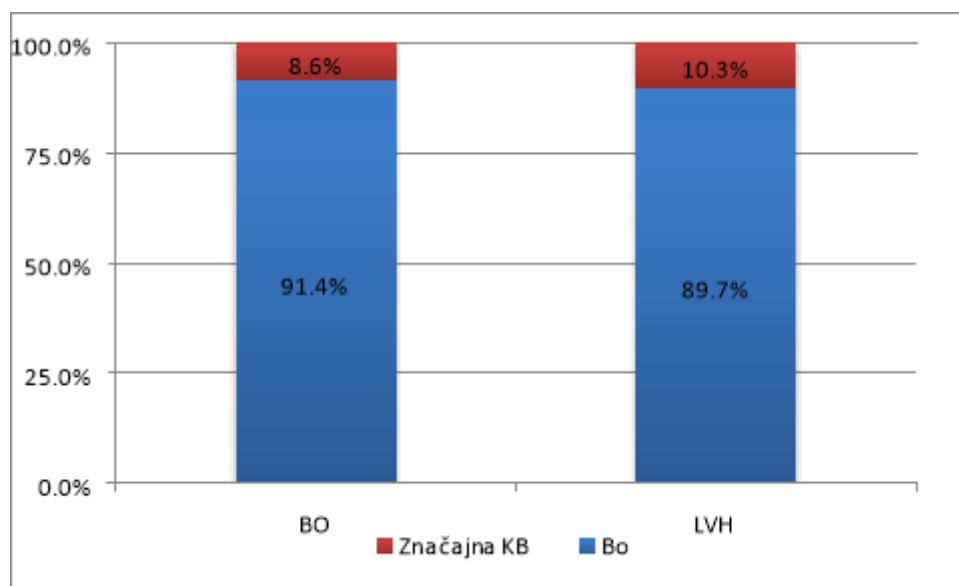
4.6 Hipertrofija zidova leve komore,i koronarna bolest

Poređenjem distribucija frekvencija pacijenata sa hipertrofijom leve komore (LVH) u ukupnom uzorku nije dokazana statistički značajnija razlika u distribuciji ispitanika sa hipertrofijom leve komore i pojave koronarne bolesti (tabela 20),mada je učešće pacijenata sa LVH bilo neznatno više kod ispitanika sa značajnom koronarnom bolesti (10,3 % vs 8,6 %), $p= 0,762$, (grafikon 22.) .

Tabela 20.Distribucija prema LVH i koronarnoj bolesti u ukupnom uzorku

	Total	LVH					χ^2 , sign p
		%	Ne	%	Da	%	
Koronarna bolest							
BO	185	91.1 %	159	91.4 %	26	89.7 %	0.091
Koronarna bolest	18	8.9 %	15	8.6 %	3	10.3 %	
ESC SCORE							
Nizak rizik	102	50.2 %	85	48.9 %	17	58.6 %	1.361 0.715
Prosečan	49	24.1 %	44	25.3 %	5	17.2 %	
Visok rizik	47	23.2 %	41	23.6 %	6	20.7 %	
Veoma visok	5	2.5 %	4	2.3 %	1	3.4 %	
Koronarografija							
Bez koronarografije	171	84.2 %	150	86.2 %	21	72.4 %	3.561 0.059
Koronarografija	32	15.8 %	24	13.8 %	8	27.6 %	

Signif, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.0001$



Grafikon 22. Distribucija hipertrofije zidova leve komore kod hroničnih reumatskih pacijenata sa i bez koronarne bolesti

Takođe kod hroničnih reumatskih bolesnika nije dokazana statistički značajnija razlika u distribuciji ispitanika sa LVH u odnosu na ESC Score-u, mada je učešće pacijenata sa LVH biloneznatno više kod ispitanika sa veoma visokim ESC RISC skorom (3,4 % vs 2,6 %), $p=0,715$.

U ukupnom uzorku nije dokazana statistički značajnija razlika u distribuciji ispitanika prema LVH i koronarografiji, $p=0,059$.

Bilo je 8 (27,6 %) ispitanika sa LVH kojima je urađena koronarografija, dok 21 (72,4 %) ispitanika sa LVH nije podvrgnut ovoj dijagnostičkoj metodi, dok je ispitanika koji nisu imali LVH a urađena im je koronarografija bilo je 24 (13,8 %) ispitanika dok 150 (86,2 %) ispitanika koji nisu imali LVH nije podvrgnut ovoj dijagnostičkoj metodi.

4.7 RISC SCORE

4.7.1 Risc Score ukupnom uzorku

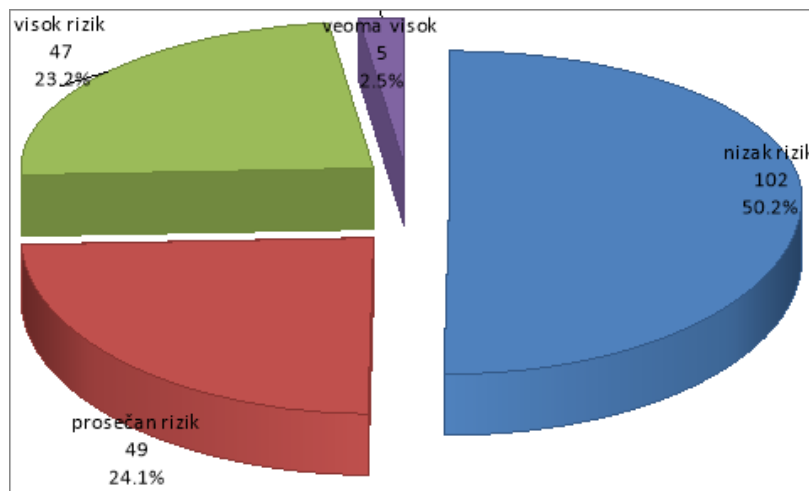
Sistematska procena stepena rizika za postojanje koronarnih i vaskularnih oboljenja (KVO) takozvanim ESC /RISC SCORE određivana je za svakog pacijenta u studiji na osnovu pola, starosti, ukupnog holesterola, sistolnog krvnog pritiska, pušenja cigareta i na osnovu predhodnih AIM ili CVI .

Tabela 21. Distribucija prema RISC skoru u ukupnom uzorku

RISC SCORE	Broj (%)
Nizak rizik	102 (50.2 %)
Prosečan rizik	49 (24.1 %)
Visok rizik	47 (23.2 %)
Veoma visok	5 (2.5 %)

Nakon izračunatog skora rizika za KVO dobijeni su sledeći rezultati u ukupnom uzorku (tabela 21, grafikon 23.)

- Nizak rizik imalo je 102(50,2 %) ispitanika, prosečan rizik 49 (24,1 %) ispitanika,
- Visok rizik 47 (24,1 %) ispitanika, dok je veoma visok rizik 5 (2,5 %) ispitanika.

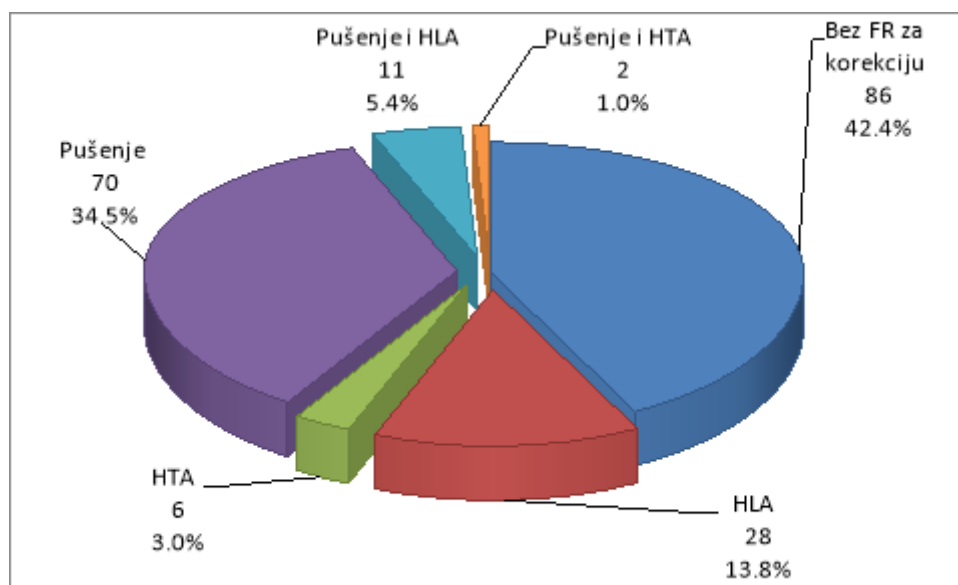


Grafikon 23. Distribucija prema Risc Score-u u ukupnom uzorku

Nizak stepen kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima je statistički značajno najzastupljeniji u ukupnom uzorku ($\chi^2=93,3$, $p<0.001$).

Smanjenje stepena rizika za KVO kvantifikovanog Risc Score-om može se potencijalno postići primenom mera koje se predlažu pacijentima osnovu ispitivanja faktora rizika. Ovi korektivni faktori su veoma važni u lečenju rizičnih pacijenata za KVO:

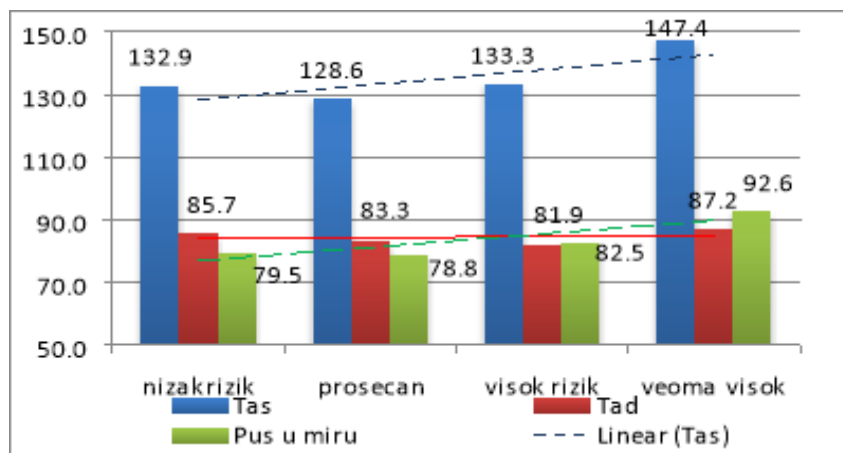
- Kod 86 (42,4 %) ispitanika nije bilo korektivnih faktora rizika ,
- Hiperlipidemiju (HLA) može korigovati 28 (13,8 %) ispitanika,
- Arterijsku hipertenziju (HTA) može korigovati 6 (3 %) ispitanika,
- Pušenje cigareta bi moglo da izbaciti 70 (34,5 %) ispitanika
- Kombinaciju ukidanja pušenja i korekciju hiperlipidemije bi trebalo da redukuje 11(5,4 %) ispitanika, a kombinaciju pušenja i korekcije arterijske hipertenzije bi trebalo da redukuje 2 (1 %) ispitanika .



Grafikon 24. Distribucija prema korektivnim faktorima Risc Score-a

Pušenje je statistički značajno najzastupljeniji korektivni faktor u obuhvaćenim faktorima rizika u ukupnom uzorku, $\chi^2=188,3$, $p<0.001$, (grafikon 24.).

Analizom je dokazano da sa porastom stepena rizika rasli su sistolni i dijastolni krvni pritisak u miru kao i puls u miru (grafikon 25.).



Grafikon 25. Prosečni krvni pritisak i puls u miru u ukupnom uzorku u odnosu na RISC Score

4.7.2 Korelacija Risc Score i IMT ,Syntax Scor-a i Ca Scora

Analizom skorova i parametara koji procenjuju stepen rizika za koronarnu i karotidnu bolest dokazana je statistički značajna korelacija između procenta rizika za koronarnu bolest sa sledećim parametrima (tabela 22.) :

- Sa porastom vrednosti i procenta RISC skora značajno je učestaliji pozitivan STRES-EHO test,
- Porast vrednosti i procenta RISC skora pratilo je povećanje vrednosti IMT, odnosno učestalija je pojava karotidne bolesti (IMT , $p < 0.000$)
- Sa porastom vrednosti i procenta RISC skorarastle su vrednosti Agatson (kalcijum) skora, (Ca Score, $p < 0.000$)

Tabela 22. Korelacija skorova za koronarnu bolest u ukupnom uzorku

		Stres-eho	IMT	CA Score	Koronarna bolest	Dalje intervencije PCI/CABG	Syntax score 1-**	Inter syntax score
RISC SCORE kontinuirano	R	0.170*	0.322**	0.443**	0.156*	0.256	0.437*	0.399*
	P	0.016	0.000	0.000	0.027	0.157	0.012	0.026
	N	203	203	202	203	32	32	31
RISC SCORE %	R	0.161*	0.306**	0.428**	0.147*	0.261	0.513**	0.396*
	P	0.022	0.000	0.000	0.036	0.149	0.003	0.028
	N	203	203	202	203	32	32	31

Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

- Sa porastom vrednosti i procenta RISC skora značajno je učestalija koronarna bolest, ali ne i kasnije CABG ili PCI, (tabela 22.).
- Više vrednosti i procenti RISC skora značajno koreliraju sa višim Syntax Score-a ($p < 0.01$), (tabela 22.)

4.7.3 ESC Risc Score među grupama

Nakon izračunatog RISC Scora za KVO dobijeni su sledeći rezultati po grupama hroničnih reumatodnih pacijenata (tabela 23.):

U grupi sa reumatoidnim artritisom nizak Risc Score imalo je 25 (48,1 %), prosečan rizik 16 (30,8 %), visok rizik imalo je 9 (17,3 %), a veoma visok rizik imalo je 2 (3,8 %) ispitanika.

Tabela 23. ESC RISC SCORE u ukupnom uzorku

ESC RISC SCORE	RA		SSc		SLE		SjS		χ^2 p
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Nizak rizik	25	48.1 %	29	56.9 %	19	38.0 %	29	58.0 %	12,555 0.184
Prosečan rizik	16	30.8 %	11	21.6 %	12	24.0 %	10	20.0 %	
Visok rizik	9	17.3 %	9	17.6 %	19	38.0 %	10	20.0 %	
Veoma visok	2	3.8 %	2	3.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Korektivni faktori rizika									
ESC RISC SCORE	RA		SSc		SLE		SjS		χ^2 p
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Bez FR	19	36.5 %	26	51.0 %	19	38.0 %	22	44.0 %	21.673 0.117
HLP	10	19.2 %	3	5.9 %	6	12.0 %	9	18.0 %	
HTA	1	1.9 %	2	3.9 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Pušenje	19	36.5 %	18	35.3 %	23	46.0 %	10	20.0 %	
Pušenje +HLP	2	3.8 %	1	2.0 %	2	4.0 %	6	12.0 %	
Pušenje +HTA	1	1.9 %	1	2.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	

Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

U grupi sa sistemskom sklerozom nizak rizik imalo je 29 (56,9 %), prosečan rizik 11 (21,6 %), visok rizik 9 (17,6 %) i veoma visok rizik 2 (3,9 %) ispitanika, (tabela 23.).

U grupi sa sistemski eritemskim lupusom nizak rizik imalo je 19 (38 %) ispitanika, prosečan rizik 12 (24 %), visok rizik 19 (38 %) ispitanika, a veoma visok rizik nije imao ni jedan pacijent (0 %).

U grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom nizak rizik je imalo 29 (58 %), prosečan rizik 10 (20 %), visok rizik 10 (20 %) i veoma visok rizik 1(2 %) ispitanika.

Najučestaliji faktori rizika koje je moguće korigovati pridržavanjem mera je eliminacija pušenja i to u grupi sa RA 36,5 %, u grupi sa sistemskom skerozom 35,3 %, u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom (46 %), a u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom 20 % ispitanika , (tabela 23.).

4.7.4 ESC Risc Score i koronarna bolest

Analizom ESC RISC Scora kod hroničnih reumatodnih bolesnika u odnosu na značajnu koronarnu bolest nije dokazana značajnija razlika, $p=0,745$ u ukupnom uzorku (tabela 24.).

Tabela 24. ESC Risc Score u odnosu na koronarnu bolest ukupno

	Total	Koronarna bolest				χ^2 p	
		%	Ne	%	Da		%
Nizak rizik	102	50.2 %	93	50.3 %	9	50.0 %	1.234 0.745
Prosečan rizik	49	24.1 %	44	23.8 %	5	27.8 %	
Visok rizik	47	23.2 %	44	23.8 %	3	16.7 %	
Veoma visok	5	2.5 %	4	2.2 %	1	5.6 %	

Signif, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.0001$

Analizom ESC RISC u odnosu na značajnu koronarnu bolest nije dokazana značajnija razlika između grupa hroničnih reumatskih oboljenja (tabela 25.).

Zanimljivo i paradoksalno je da iz podataka prikazanih u tabeli prozilaži da bolesnici sa hroničnim reumatodinim oboljenjima najčešće imaju koronarnu bolest sa niskim ESC Risc Scrom, a da od 18 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću samo jedan pacijent (5,5 %) je iz grupe sa veoma visokim risk skorom. Na taj način Risc skor postaje nepouzdan u predikciji postojanja koronarne bolesti.

Takođe rezultati pokazuju da je koronarna bolest ubedljivo najređa kod bolesnika sa sistemski eritemskim lupusom (2 %) dok se u drugim grupama učešće javlja približno ujednačeno (RA 9,6 %, SSC 13,7 %, SS 10 %).

Sistemska skleroza od svih bolesti ima najznačajniju učestalost koronarne bolesti .

Tabela 25. RISC SCORE u odnosu na koronarnu bolest u grupama

Bez značajne koronarna bolest		Grupa				χ^2 p
		RA	SSc	SLE	SjS	
Nema značajnu KB	Nizak rizik	22	26	19	26	p=ns
	Prosečan rizik	15	9	11	9	
	Visok rizik	8	8	19	9	
	Veoma visok	2	1	0	1	
Ukupno		47	44	49	45	
Nema značajnu KB	Nizak rizik	46.8 %	59.1 %	38.8 %	57.8 %	
	Prosečan rizik	31.9 %	20.5 %	22.4 %	20.0 %	
	Visok rizik	17.0 %	18.2 %	38.8 %	20.0 %	
	Veoma visok	4.3 %	2.3 %	0.0 %	2.2 %	
Značajna koronarna bolest		RA	SSc	SLE	SjS	χ^2 p
Ima značajnu KB	Nizak rizik	3	3	0	3	p=ns
	Prosečan rizik	1	2	1	1	
	Visok rizik	1	1	0	1	
	Veoma visok	0	1	0	0	
Ukupno		5	7	1	5	
Ima značajnu KB	Nizak rizik	60.0 %	42.9 %	0.0 %	60.0 %	
	Prosečan rizik	20.0 %	28.6 %	100.0 %	20.0 %	
	Visok rizik	20.0 %	14.3 %	0.0 %	20.0 %	
	Veoma visok	0.0 %	14.3 %	0.0 %	0.0 %	

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

4.8 Ishod koronarografije ukupno i prema grupama

4.8.1 Ishod koronarografije ukupno

Selektivna koronarografija kod ispitanika na osnovu pozitivnih rezultata neinvazivnih testova prikazana je u tabeli 26. Od 34 ispitanika sa pozitivnim STRES-EHO kardiografskim testom koronarografija je urađena kod 32 pacijenta, dok su 2 pacijenta odustala od koronarografskog pregleda (grafikon 26.).

Analizom se opet pokazuje da su najređe potrebu za koronarografijom imali pacijenti sa sistemski eritemskim lupusom 4/50 (8 %), a najveću pacijenti sa sistemskom sklerozom 13/51 (25,1 %). Statističkom analizom je potvrđena gore navedena opservacija da je potreba za

koronarografijom najčešća kod ispitanika sa sistemskom sklerozom u odnosu na pacijente sa sistemskim eritemskim lupusom, $\chi^2=5,52$, $p<0,018$, (tabela 26. i grafikon 27.)

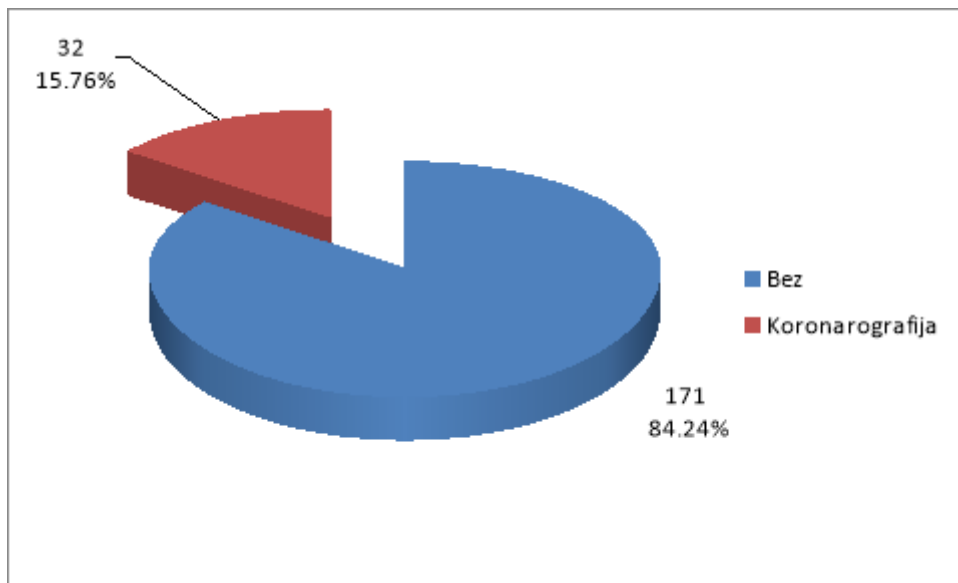
Verovatnoća da pacijentima sa sistemskom sklerozom imaju indikaciju ,odnosno budu podvrgnuti koronarografiji je gotovo 4 puta viša u odnosu na pacijente sa sistemskmi eritemskim lupusom (OR=3.93).

Tabela 26. Distribucija ispitanikau odnosu na koronarografiju i dalje intervencije među grupama

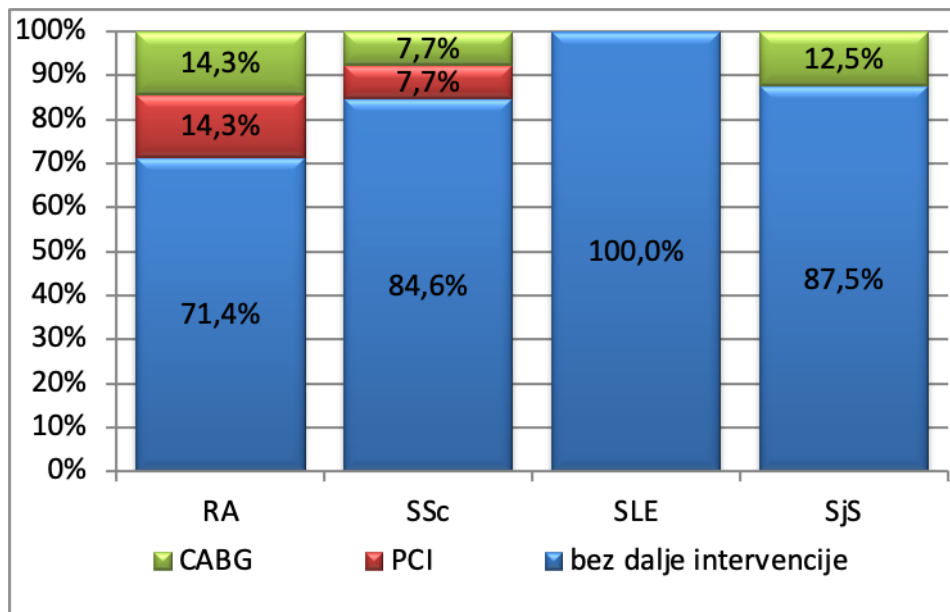
	Grupa								Total	%
	RA		SSc		SLE		SjS			
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
Bez	45	86.5 %	38	74.5 %	46	92.0 %	42	84.0 %	171	84.2 %
Koronarografija	7	13.5 %	13	25.5 %	4	8.0 %	8	16.0 %	32	15.8 %
Ukupno	52	25.6 %	51	25.1 %	50	24.6 %	50	24.6 %	203	100.0 %
	Koronarografija								Total	%
Bez dalje intervencije	5	71.43 %	11	84.6 %	4	100.0 %	7	87.5 %	27	84.4 %
PCI	1	14.3 %	1	7.7 %	0	0.0 %	0	0.0 %	2	6.3 %
CABG	1	14.3 %	1	7.7 %	0	0.0 %	1	12.5 %	3	9.4 %
Ukupno	7	21.9 %	13	40.6 %	4	12.5 %	8	25.0 %	32	15.8 %

Posle učinjene koronarografije relativno mali broj pacijenata je imao značajnu koronarnu bolest odnosno je zahtevao dodatne perkutane ili kardiohirurške intervencije. Od ukupnog broja pacijenata sa hroničnim reumatskim oboljenjima kojima je učinjena koronarografija potrebu za dodatnom intervencijom je imalo samo 5/32 (15,5 %) pacijenata, dok su kod 27/32 (84,5 %) promene na koronarnim arterijama protumačene kao nesignifikantne. Po tome se može zaključiti da pacijenti sa hroničnim reumatskim oboljenjima nisu posebno skloni razvoju ozbiljne koronarne bolesti 5/203 (2,5 %). Perkutane intervencije posle značajnog patološkog nalaza na koronarnim arterijama su učinjene kod 2/32 (6,2 %) koronarografisanih, dok je kardiohirurški koronarni bajpas urađen kod 3/32 (9,3 %) koronarografisanih ispitanika. U ukupnoj grupi koronarografisanih dokazana je značajno najveća učestalost potrebe za intervencijama na izmenjenim koronarnim krvnim sudovima u grupi sa reumatoidnim artritismom 2/7 (28,6 %) dok u grupi sa sistemskmi eritemskim lupusom nije bilo potrebe ni za kakvom intervencijom 0/4 (0 %). Iako je koronarografija najčešće indikovana u grupi sa sistemskom sklerozom značajnu

koronarnu bolest sa potrebom za intervencijama imaju bolesnici sa reumatoidnim artritismom, (tabela 26. i grafikon 27.)



Grafikon 26. Distribucija pacijenata prema učinjenoj koronarografiji



Grafikon 27. Distribucija pacijenata prema učinjenoj koronarografiji u grupama

4.8.2 Syntax score i neinvazivne dijagnostičke metode

Od ukupno 32(15,8 %) ispitanika kod kojih je rađena koronarografija i određivan Syntax score, bez rizika za koronarnu bolest bilo je u ukupnom uzorku 14 pacijenata (Syntax score je iznosio 0), dok je koronarnu bolest imalo 18 (56,3 %) pacijenata (Syntax score \geq 1).

Tabela 27 . Distribucija ispitanikau odnosu na Syntax Score I i neinvazivne dijagnostičke metode

Syntax score I										
	Total		B.O.		Nizak		Umeren		Visok	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Koronarografija										
Bez dalje intervencije	27	84.4 %	13	92.9 %	14	100.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
PCI	2	6.3 %	1	7.1 %	0	0.0 %	1	100.0 %	0	0.0 %
CABG	3	9.4 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	3	100.0 %
$\chi^2=48,042, p<0.0001***$										
ESC RISC Score										
Nizak rizik	18	56.3 %	9	64.3 %	6	42.9 %	1	100.0 %	2	66.7 %
Prosečan rizik	7	21.9 %	2	14.3 %	4	28.6 %	0	0.0 %	1	33.3 %
Visok rizik	5	15.6 %	2	14.3 %	3	21.4 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Veoma visok	2	6.3 %	1	7.1 %	1	7.1 %	0	0.0 %	0	0.0 %
$\chi^2=3,288, p=0.952$										
LVH										
Ne	24	75.0 %	9	64.3 %	12	85.7 %	0	0.0 %	3	100.0 %
Da	8	25.0 %	5	35.7 %	2	14.3 %	1	100.0 %	0	0.0 %
$\chi^2=5,714, p=0.126$										
Ca score										
Nizak (CS=0)	5	15.6 %	5	35.7 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Umeren rizik (1-300)	15	46.9 %	7	50.0 %	8	57.1 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Visok rizik (>300)	12	37.5 %	2	14.3 %	6	42.9 %	1	100.0 %	3	100.0 %
$\chi^2=14,933, p<0,021*$										
IMT										
BO	4	12.5 %	2	14.3 %	1	7.1 %	0	0.0 %	1	33.3 %
Karotidna bolest K.S	28	87.5 %	12	85.7 %	13	92.9 %	1	100.0 %	2	66.7 %
$\chi^2=1,741, p=0,628$										

Syntax score I

Syntax score I ,0- bez rizika za koronarnu bolest bilo je u ukupnom uzorku 14 pacijenata (Syntax score je iznosio 0), dok je koronarnu bolest imalo 18(56,3 %) pacijenata (Syntax score \geq 1) od kojih je nizak score (do 22) imalo 14 (43,7 %) pacijenata kojima je rađena koronarografija, umeren score (23 do 32) imao je jedan (3,2 %) ispitanika ,dok je 3 (9,37 %) ispitanika imalo visok score (tabela 27.) .

Nije dokazana značajnija statistička povezanost u visini ESC risk scora i Syntax scora I, $p=0,952$.
Nije dokazana značajnija statistička povezanost LVH i Syntax scora, $p=0,126$.

Dokazana je statistički značajna povezanost Ca skora i Syntax scora I, što je viši Ca Score viši je i Syntax Score, $p<0,021$.

Nije dokazana značajnija statistička povezanost visine Syntax scora I i pojave karotidne bolesti, $p=0,628$ (tabela 27.).

Syntax score II-dalje intervencije-PCI/CABG

Syntax score II ,0- bez rizika za koronarnu bolest bilo je u ukupnom uzorku 26 pacijenata (Syntax score II je iznosio 0) ,ostalih 5 ispitanika imalo je kasnije intervenciju-PCI ili CABG.

Od tog broja (5) nizak score imalo 3 (60 %) pacijenata, umeren score (23 do 32) imao je jedan (20 %) ispitanika ,dok je 2 (40 %) ispitanika imalo visok score (tabela 28.) .

Nije dokazana značajnija statistička povezanost u visini ESC risk scora i Syntax scora II, $p=0,324$.

Nije dokazana značajnija statistička povezanost LVH i Syntax scora, $p=0,562$. Nije dokazana je statistički značajna povezanost Ca skora i Syntax scora II (tabela 28.).

Nije dokazana značajnija statistička povezanost visine Syntax scora II i pojave karotidne bolesti, $p=0,650$.

Tabela 28. Distribucija ispitanika u odnosu na Syntax Score II i neinvazivne dijagnostičke metode

Syntax score II										
	Total		bo		Nizak		Umeren		Visok	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Koronarografija										
bez dalje intervencije	27	84.4 %	25	96.2 %	2	66.7 %	0	0.0 %	0	0.0 %
PCI	2	6.3 %	1	3.8 %	0	0.0 %	0	0.0 %	1	50.0 %
CABG	3	9.4 %	0	0.0 %	1	33.3 %	1	100.0 %	1	50.0 %
$\chi^2=26,241, p<0.0001$										
ESC RISC Score										
Nizak rizik	18	56.3 %	14	53.8 %	2	66.7 %	0	0.0 %	2	100.0 %
Prosečan rizik	7	21.9 %	6	23.1 %	0	0.0 %	1	100.0 %	0	0.0 %
Visok rizik	5	15.6 %	5	19.2 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Veoma visok	2	6.3 %	1	3.8 %	1	33.3 %	0	0.0 %	0	0.0 %
$\chi^2=10,331, p=0.324$										
LVH										
Ne	24	75.0 %	19	73.1 %	3	100.0 %	1	100.0 %	1	50.0 %
Da	8	25.0 %	7	26.9 %	0	0.0 %	0	0.0 %	1	50.0 %
$\chi^2=2,051, p=0.562$										
Ca score										
Nizak (CS=0)	5	15.6 %	5	19.2 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Umeren rizik(1-300)	15	46.9 %	14	53.8 %	1	33.3 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Visok rizik I(>300)	12	37.5 %	7	26.9 %	2	66.7 %	1	100.0 %	2	100.0 %
$\chi^2=7,528, p=0.275$										
IMT										
BO	4	12.5 %	3	11.5 %	1	33.3 %	0	0.0 %	0	0.0 %
Karotidna bolest K.S	28	87.5 %	23	88.5 %	2	66.7 %	1	100.0 %	2	100.0 %
$\chi^2=1,641, p=0,650$										

Syntax score najbolje korelira sa Stres-eho testom i Ca Scorom.

4.8.3 Ishod koronarografije u grupama

Među pacijentima kojima je rađena selektivna koronarografija, u grupi pacijenata sa reumatoidnim artritismom ,koronarnu bolest je imalo 5 (71,4 %) ispitanika u ukupnom broju urađenih koronarografija (tabela 29.).

Među pacijentima sa reumatoidnim artritismom , koronarnu bolest je imalo 7 (53,8 %) ispitanika, u grupi sa sistemskom sklerozom bilo je 7(53,8 %) pacijenata sa koronarnom bolešću ,dok je među pacijentima sa sistemskmi eritemskim lupusom , koronarnu bolest je imao jedan (25 %) ispitanika, a među pacijentima sa primarnim Sjögrenovim sindromom rizik za koronarnu bolest je imalo 5 (62,5 %) ispitanika.

Tabela 29. Distribucija ispitanika u odnosu na rizik za koronarnu bolest među grupama

	Grupa								Total	%
	RA		SSc		SLE		SjS			
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
Bez	2	28.6 %	6	46.2 %	3	75.0 %	3	37.5 %	14	43.8 %
Koronarna bolest	5	71.4 %	7	53.8 %	1	25.0 %	5	62.5 %	18	56.3 %
Ukupno	7	3.4 %	13	6.4 %	4	2.0 %	8	3.9 %	32	15.8 %

$\chi^2=2,400, p=0,494$

Među grupama nije dokazana statistički značajnija razlika u pojavi koronarne bolesti (p=0,494).

Analizom grupa , poređenjem grupe pacijenata sa RA vs SLE grupom dokazano je da je rizik za koronarnu bolest prema Syntax score-u bio značajno viši kod ispitanika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na pacijente sa sistemskim eritemskim Lupusom, (OR=7,5±4,16).

Šansa da pacijenti sa reumatoidnim artritismom imaju koronarnu bolest je 7,5 puta viša u odnosu na pacijente sa sistemskim eritemskim Lupusom.

Kod šest pacijenata rađen je Syntax score II koji uključuje komorbiditet ,odnosno rizik za PCI , odnosno stentiranje.Prosečan Syntax score II iznosio je 43,85±6,9. Jedan pacijent sa reumatoidnim artritismom imao je Syntax score II koji je iznosio 47,6 , dok je među pacijentima sa sistemskom sklerozom Syntax score II je određen kod 4 ispitanika i iznosio je prosečno

43,3±8,57 .Među pacijentima sa primarnim Sjögrenovim sindromom Syntax score II je određen kod jednog ispitanika i iznosio je 42,3 .

Određen je PCI četvorogodišnji mortalitet koji je iznosio kod pomenutih pacijenata 22,12 ±10,89 a u grupama je sledeće:

- jedan pacijent sa reumatoidnim artritismom sa Syntax score II koji je iznosio 47,6 ,imao je PCI 4 year mortality 26,6
 - kod pacijenata sa sistemskom sklerozom kod 4 ispitanika imao je PCI 4 year mortality 22,03±13,62
 - kod jednog pacijenta sa primarnim Sjögrenovim sindromom PCI 4 year mortality je bio 18
- Kod šest pacijenata rađen je Syntax score II ukupno 28,42±6,75 koji uključuje komorbiditet , odnosno rizik za CABG, odnosno By pass.

Prosečan Syntax score II kod komorbiditeta koji uključuje rizik za CABG / by pass iznosio je 28,42±6,75. Bio je jedan pacijent sa reumatoidnim artritismom sa Syntax score II koji je iznosio 35,80 , dok je među pacijentima sa sistemskom sklerozom Syntax score II je određen kod 4 ispitanika i iznosio je prosečno 28,08±6,75 .

Među pacijentima sa primarnim Sjögrenovim sindromom Syntax score II je određen kod jednog ispitanika i iznosio je 22,4 .

Određen je CABG četvorogodišnji mortalitet koji je iznosio ukupno kod kod pomenutih pacijenata 6,68±3,32:

- jedan pacijent sa reumatoidnim artritismom sa Syntax score II koji je iznosio 35,8,imao je CABG 4 year mortality 10,8,
- kod pacijenata sa sistemskom sklerozom kod 4 ispitanika imao je CABG 4 year mortality 6,43±3,07,
- kod jednog pacijenta sa primarnim Sjögrenovim sindromom PCI 4 year mortality je bio 3,6.

4.8.4 Povezanost faktori rizika za KVB u odnosu na Syntax score , ukupno i prema grupama

Analizom korelacija izmerenih vrednosti Syntax scora I i faktora rizika za KVB u ukupnom uzorku dokazano je da je korelacija između višeg Syntax scora I i herediteta signifikantna, $p < 0,028$, (tabela 30.).

Tabela 30. Spirmanova koelacija faktora rizika u odnosu na Syntax score kao rizik za koronarnu bolest kod ukupnog uzorka

		Pol	Dob	Gojaznost	Pušenje	Holesterol	Hipertenzija	DM	Hereditet
Syntax score I	R	-0.014	0.154	-0.054	0.123	0.195	0.202	0.243	0.389*
	p	0.941	0.401	0.771	0.502	0.285	0.267	0.180	0.028
	N	32	32	32	32	32	32	32	32

Tabela 31. Spirmanova koelacija faktora rizika u odnosu na Syntax score kao rizik za koronarnu bolest kod pacijenata sa RA

		Pol	Dob	Gojaznost	Pušenje	Holesterol	Hipertenzija	DM	Hereditet
Syntax score I	R	-0.624	0.208	-0.520	0.000	-0.805*	0.661	0.624	0.220
	p	0.135	0.655	0.232	1.000	0.029	0.106	0.135	0.635
	N	7	7	7	7	7	7	7	7

Analizom korelacija visine Syntax scora I i faktora rizika za KVB u grupi sa reumatoidnim artritismom dokazano je da je korelacija između nižeg Syntax scora I i HLP statistički signifikantna, $p < 0,029$, (tabela 31.).

Tabela 32. Spirmanova koelacija faktora rizika u odnosu na Syntax score kao rizik za koronarnu bolest kod pacijenata sa SSc

		Pol	Dob	Gojaznost	Pušenje	Holesterol	Hipertenzija	DM	Hereditet
Syntax score I	R	0.259	0.141	-0.422	0.179	0.241	-0.071	-0.286	0.448
	p	0.392	0.646	0.151	0.559	0.427	0.818	0.344	0.125
	N	13	13	13	13	13	13	13	13

Analizom korelacija (tabela 32.) izmerenih vrednosti Syntax scora I i faktora rizika za KVB u grupi sa sistemskom sklerozom dokazano je da je korelacija između nižeg Syntax scora I i HLP signifikantna, $p=ns$.

Tabela 33 . Spirmanova koelacija faktora rizika u odnosu na Syntax score kaorizik za koronarnu bolest kod pacijenata sa SLE

		Pol	Dob	Gojaznost	Pušenje	Holesterol	Hipertenzija	DM	Hereditet
Syntax score I	R	samo Žensko	0.333	normalno uhranjeni	-0.333	1.000**	0.333	non dm	0.577
	p		0.667		0.667		0.667		0.423
	N	4	4	4	4	4	4	4	4

Analizom korelacija izmerenih vrednosti Syntax scora I i faktora rizika za KVB u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom, (tabela 33.) dokazano je da je korelacija između nižeg Syntax scora I i HLP signifikantna, $p<0,050$.

Tabela 34 . Spirmanova koelacija faktora rizika u odnosu na Syntax score kaorizik za koronarnu bolest kod pacijenata sa SjS

		Pol	Dob	Gojaznost	Pušenje	Holesterol	Hipertenzija	DM	Hereditet
Syntax score I	R	0.085	0.606	0.645	0.254	0.520	0.387	0.592	0.387
	p	0.842	0.112	0.084	0.545	0.187	0.343	0.122	0.343
	N	8	8	8	8	8	8	8	8

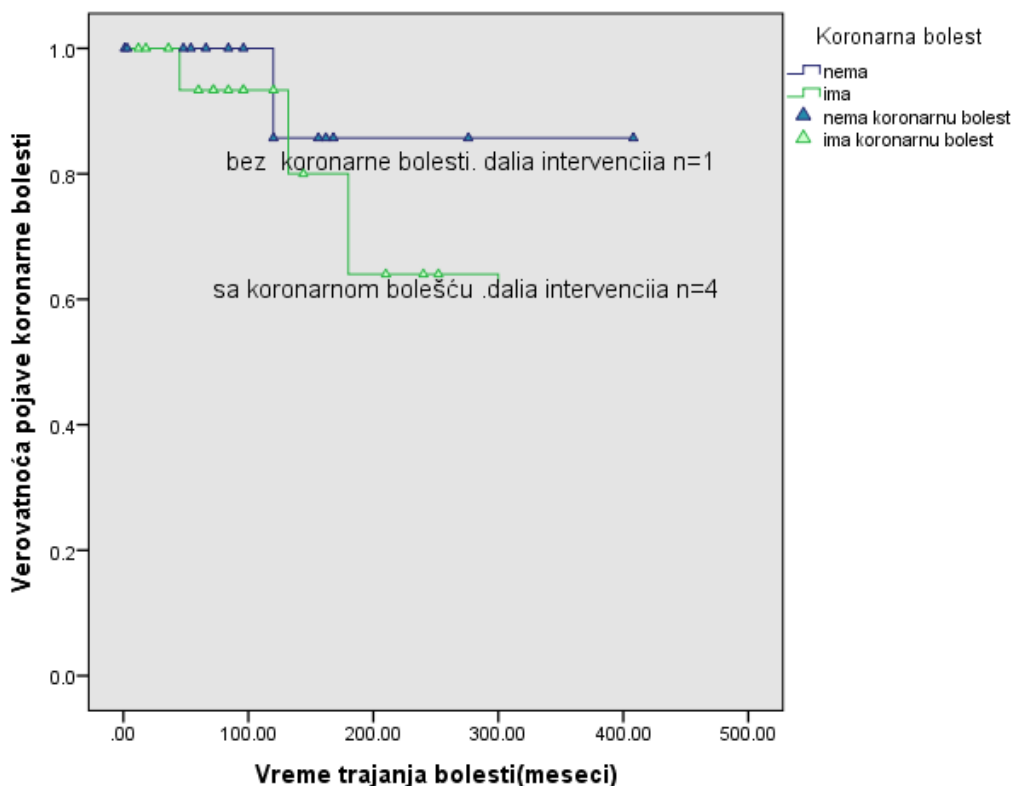
Analizom korelacija izmerenih vrednosti Syntax scora I i faktora rizika za KVB u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom, (tabela 34.) dokazano je da je korelacija između nižeg Syntax scora I i HLP signifikantna, $p=ns$.

4.8.5 Ishod i koronarna bolest u ukupnom uzorku

Prosečno trajanje osnovne autoimune bolesti kod ispitanika bez dalje intervencije nakon koronarografije iznosilo je $101,74 \pm 95,09$ meseci .

Trajanje osnovne autoimune bolesti, bez dalje intervencije, kod 184 ispitanika bez koronarne bolesti je bilo $101,37 \pm 96,12$ meseci, dok je kod 14 ispitanika sa koronarnom bolešću prosečno trajanji praćenje osnovne autoimune bolesti iznosilo je $108 \pm 77,60$ meseci .

Prosečno trajanje osnovne autoimune bolesti kod ispitanika sa daljom intervencijom bilo u proseku $155,4 \pm 94,21$ meseci , dok je praćenje kod 4 bolesnika sa daljom intervencijom i koronarnom bolešću iznosilo $164,25 \pm 106,36$ meseci, a jedan ispitanik bez koronarne bolesti imao je osnovnu bolest u tajanju od 101,37 meseci i PCI zbog komplikacije.



Grafikon 28. Kaplan-Meier kriva verovatnoće pojave koronarne bolesti u ukupnom uzorku

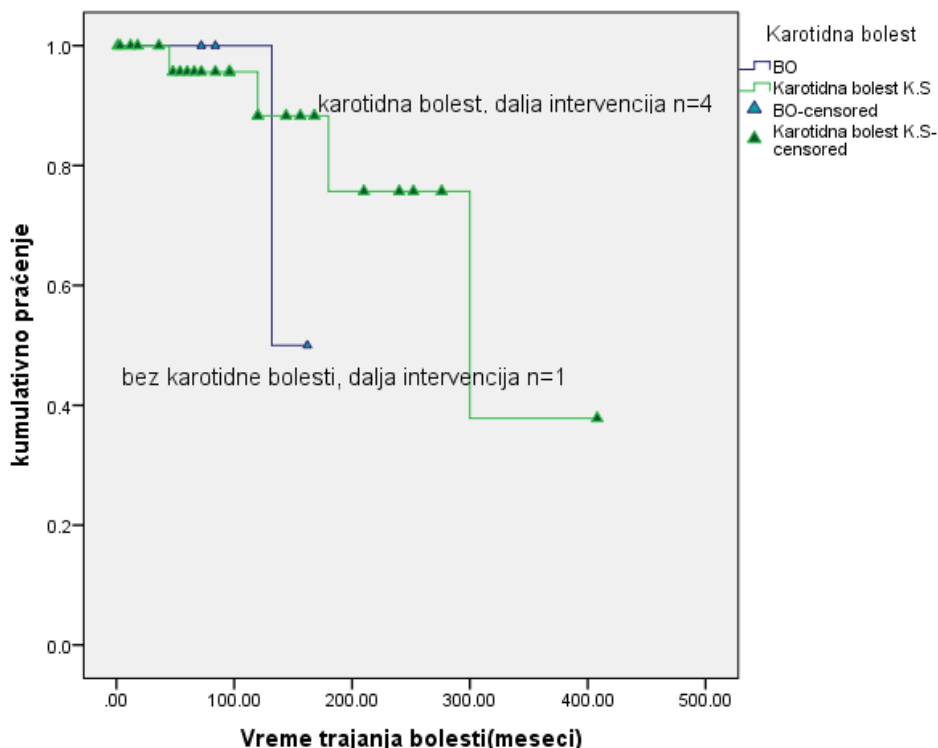
Verovatnoća praćenja bolesti je do pojave neželjenog događaja-PCI ili CABG kod ispitanika bez koronarne bolesti iznosila je do kraja praćenja 85,7 % (grafikon 28.).

Verovatnoća praćenja bolesti je do pojave neželjenog događaja-PCI ili CABG kod ispitanika sa pojavom koronarne bolesti iznosila je do kraja praćenja osnovne bolesti(210 meseci) 64 %.

4.8.6 Ishod i karotidna bolest u ukupnom uzorku

Prosečno trajanje osnovne autoimune bolesti kod ispitanika kod kojih je urađena koronarografija, a bez dalje intervencije nakon koronarografije iznosilo je $101,74 \pm 95,09$ meseci .Trajanje bolesti bez dalje intervencije kod 63 ispitanika bez karotidne bolesti je bilo $109,77 \pm 110,28$ meseci,dok je kod 135 ispitanika sa karotidnom bolešću prosečno trajanje i praćenje osnovne autoimune bolesti iznosilo je $98,00 \pm 87,20$ meseci .

Prosečno trajanje osnovne autoimune bolesti kod ispitanika sa daljom intervencijom bilo u proseku $155,4 \pm 94,21$ meseci , dok je praćenje 4 bolesnika sa daljom intervencijom i karotidnom bolešću iznosilo je $161,25 \pm 107,73$ meseci, a jedan ispitanik bez karotidne bolesti imao je osnovnu bolest i PCI zbog komplikacije (grafikon 29.).



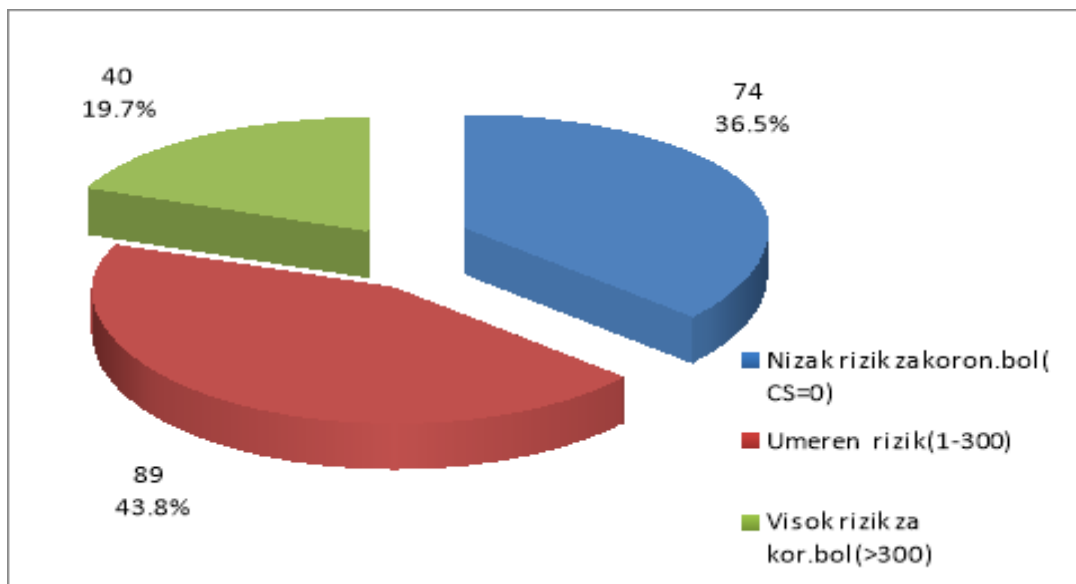
Grafikon 29. Kaplan-Meier kriva verovatnoće pojave karotidne bolesti u ukupnom uzorku

Verovatnoća praćenja bolesti je do pojave neželjenog događaja kod ispitanika sa koronarografijom -PCI ili CABG kod ispitanika bez karotidne bolesti iznosila je do kraja praćenja 50 %. Verovatnoća praćenja bolesti je do pojave neželjenog događaja-PCI ili CABG kod ispitanika sa pojavom karotidne bolesti iznosila je do kraja praćenja osnovne bolesti(408 meseci) 37,8 %(grafikon 29.).

4.9 Kalcijum skor (CS)

4.9.1 Kalcijum skor i rizik za koronarnu bolest (MSCT metodom)

Metoda neinvazivne multiSLEjsne kompjuterizovane tomografije (MSCT) detektuje i kvantifikuje kalcijum deponovan u zidu koronarnih arterija tzv. kalcijumski skor (CS). U ukupnom uzorku od 203 ispitanika prosečan kalcijumski skor je iznosio $286,68 \pm 696,33$.



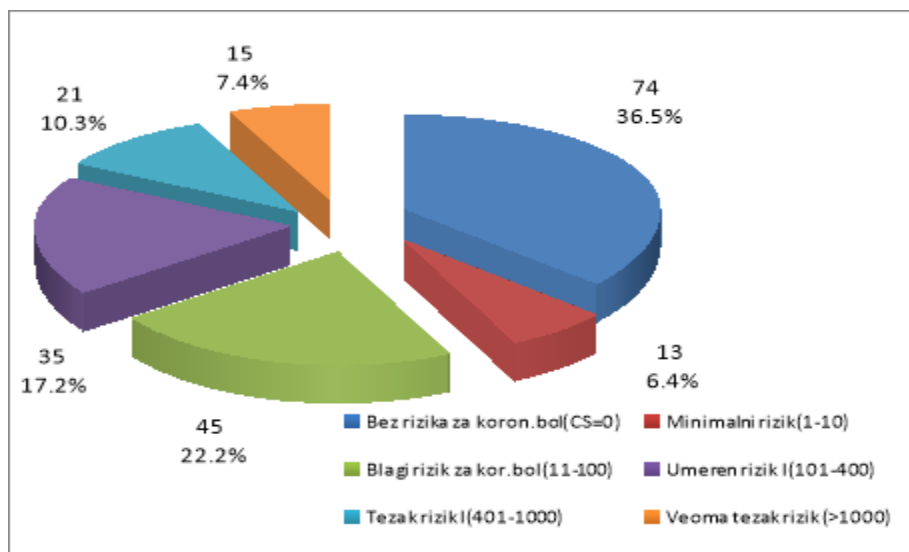
Grafikon 30. Distribucija u odnosu na visinu CS i rizik za koronarnu bolest

Od ukupno 203 ispitanika, bilo je 74 (36,5 %) je bilo sa skorom kalcijuma 0, sa umerenim rizikom za koronarnu bolest i skorom kalcijuma 1-300 bilo je 89 (43,8 %), dok je samo 40 (19,7 %) ispitanika bilo sa skorom kalcijuma višim od 300 i povišenim rizikom za koronarnu bolest (grafikon 30).

Prosečan CS kod ispitanika sa umerenim rizikom za koronarnu bolest i skorom kalcijuma 1-300 bio je $86,66 \pm 75,76$, dok je 40 ispitanika sa skorom kalcijuma višim od 300 imalo prosečan skor $1264.70 \pm 1126,23$,

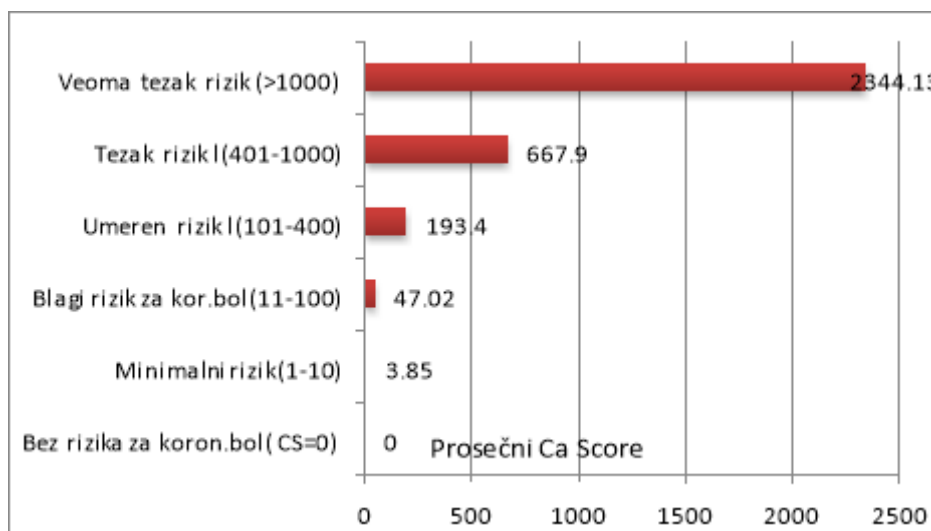
U subpopulaciji ispitanika sa povišenim kalcijumskim skorom bilo je nekoliko pogrupa: sa skorom kalcijuma 1-10 i minimalnim rizikom za koronarnu bolest bilo je 13 (6,4 %), 45 (22,2 %) ispitanika sa blagim rizikom za koronarnu bolesti i skorom kalcijuma 11-100, sa umerenim rizikom za koronarnu bolest i sa skorom kalcijuma 101-400 je bilo 35 (17,2 %) ispitanika, 21

(10,3 %) ispitanika je bilo sa visokim rizikom za koronarnu bolesti i skorom kalcijuma 401-1000, dok je 15 (7,4 %) ispitanika bilo sa veoma visokim rizikom za koronarnu bolesti i skorom kalcijuma >1000 (grafikon 31).



Grafikon31.Distribucija u odnosu na visinu CSi rizik za koronarnu bolest

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini kalcijumskog skora , značajno najviše ispitanika sa skorom kalcijuma 0 , $p < 0,0001$. (Grafikon 31).



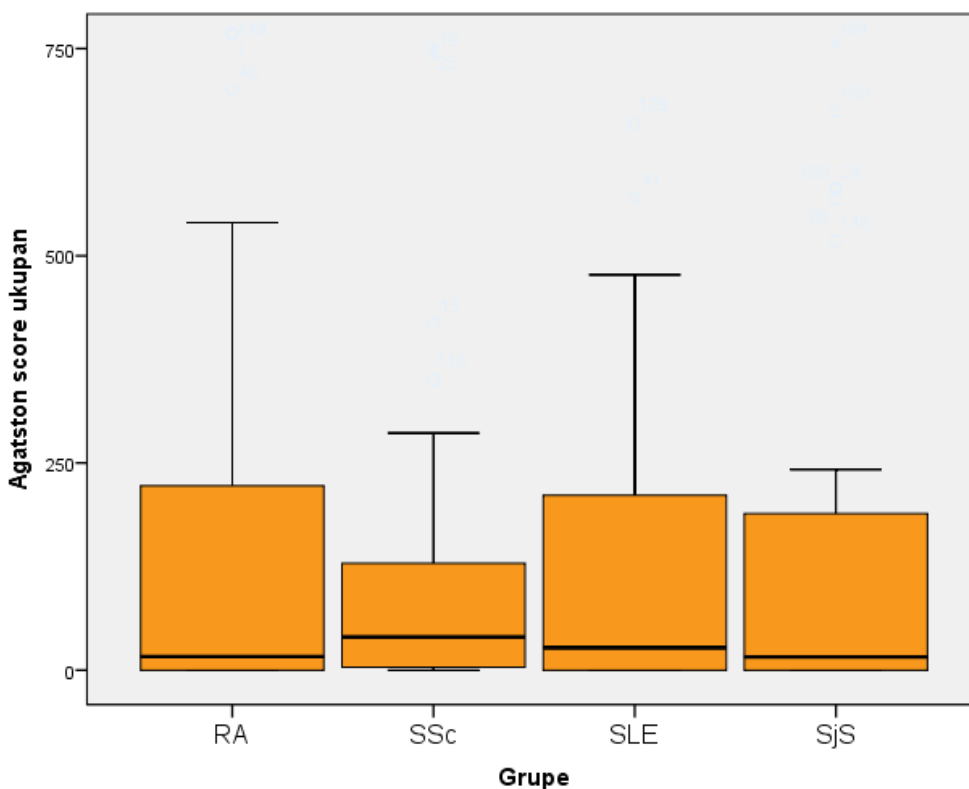
Grafikon 32.Prosečan CS prema stepenu rizika u ukupnom uzorku

Prosečan kalcijumski skor kod ispitanika sa minimalnim rizikom za koronarnu bolest bio je $3,85 \pm 2,34$, sa blagim rizikom $47,02 \pm 27,06$, sa umerenim rizikom $193,4 \pm 75,28$, sa visokim rizikom $667,9 \pm 147,77$ i sa veoma visokim rizikom $2344,13 \pm 1216,74$ (grafikon 32).

4.9.2 Agatston score ukupno i prema grupama

U tabeli 35. i na grafikonu 33. prikazane su vrednosti kalcijumskog skora u vidu Agatstonovih jedinica u pojedinim grupama hroničnih reumatskih oboljenja za sve koronarne arterije i stenoze pojedinačnih koronarnih arterija (LM, LAD, Cx i RCA)

Analizom prosečnih vrednosti Agatstonovih jedinica kako ukupno tako i pojedinačno na svakoj od koronarnih arterija nije dokazana signifikantna razlika između grupa sistemskih reumatskih oboljenja.



Grafikon 33. Prosečan ukupan Agatston skor u grupama

Najviše prosečne vrednosti ukupnog kalcijum skora (Agatston) imali su ispitanici sa sistemskom sklerozom 346.65 ± 1029.57 , a najniže ispitanici sa reumatskim artritismom, $215,25 \pm 396,95$ (tabela 35. , grafikon 33).

Tabela 35 . Distribucija u odnosu na prosečnu visinu CS i grupe ispitanika

		N	Prosek	SD	Medijana	Minimum	Maksimum	K-W *test
Agatston ukupan	RA	51	215.25	396.95	11.00	0.00	1889.00	0.905
	SSc	51	346.65	1029.57	36.00	0.00	5213.00	
	SLE	50	332.00	705.29	27.00	0.00	3221.00	
	SjS	50	253.02	493.41	6.00	0.00	2197.00	
	Total	202	286.32	696.34	26.00	0.00	5213.00	
Agatston LM	RA	51	11.23	37.69	3.93	0.00	210.00	0.920
	SSc	51	9.71	24.77	4.54	0.00	137.00	
	SLE	50	15.32	43.74	7.86	0.00	249.00	
	SjS	50	31.54	100.88	12.37	0.00	557.00	
	Total	202	16.86	59.31	5.45	0.00	557.00	
Agatston LAD	RA	51	90.85	160.53	66.13	0.00	784.00	0.673
	SSc	51	138.84	327.67	78.03	0.00	1593.00	
	SLE	50	134.30	277.82	94.52	0.00	1015.00	
	SjS	50	109.58	181.54	86.82	0.00	781.00	
	Total	202	118.22	245.32	75.45	0.00	1593.00	
Agatston Cx	RA	51	48.56	148.00	22.39	0.00	970.00	0.515
	SSc	50	131.06	524.86	26.61	0.00	3240.00	
	SLE	50	108.72	342.20	48.83	0.00	2250.00	
	SjS	50	35.46	150.70	10.90	0.00	1047.00	
	Total	201	80.88	330.51	23.18	0.00	3240.00	
Agatston RCA	RA	51	64.62	151.44	41.02	0.00	781.00	0.732
	SSc	51	67.04	302.81	12.97	0.00	2097.00	
	SLE	50	73.66	246.62	23.01	0.00	1260.00	
	SjS	50	76.44	175.14	48.27	0.00	859.00	
	Total	202	70.36	225.18	29.42	0.00	2097.00	

*Kruskal Wallis Test, $p < 0,05$

4.9.3 Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika

U tabeli je prikazan stepen povezanosti kalcijumskog skora sa pojedinim demografskim parametrima i faktorima rizika za prevremenu aterosklerozu (tabela 36.).

Tabela 36. Distribucija ispitanika u odnosu na Ca Skor i demografske karakteristike i faktore rizika

	CS-rizik za Koronarnu bolest						Total		χ^2 p sign.
	Nizak rizik (CS=0)		Umeren rizik (1-300)		Visok rizik (>300)				
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Muško	7	9.5 %	11	12.4 %	7	17.5 %	25	12.3 %	1.555 0.460
Žensko	67	90.5 %	78	87.6 %	33	82.5 %	178	87.7 %	
	Dobne grupe						Total		
<=44	18	24.3 %	5	5.6 %	1	2.5 %	24	11.8 %	17.716a p<0.000***
45+	56	75.7 %	84	94.4 %	39	97.5 %	179	88.2 %	
	Menopauza						Total		
Ne	19	28.4 %	5	6.4 %	3	9.1 %	27	15.2 %	14.655 p<0.001***
Menopauza	48	71.6 %	73	93.6 %	30	90.9 %	151	84.8 %	
	Gojaznost						Total		
Ne	47	63.5 %	57	64.0 %	32	80.0 %	136	67.0 %	3.815 0.148/ns
Da	27	36.5 %	32	36.0 %	8	20.0 %	67	33.0 %	
	Navika pušenja						Total		
Nepušači	39	52.7 %	59	66.3 %	24	60.0 %	122	60.1 %	3.112 0.211/ns
Pušači	35	47.3 %	30	33.7 %	16	40.0 %	81	39.9 %	
	Holesterol						Total		
Ne	61	82.4 %	73	82.0 %	24	60.0 %	158	77.8 %	9.185 p<0.001***
Da	13	17.6 %	16	18.0 %	16	40.0 %	45	22.2 %	
	Hipertenzija						Total		
Ne	46	62.2 %	38	42.7 %	10	25.0 %	94	46.3 %	15.252 p<0.000***
Da	28	37.8 %	51	57.3 %	30	75.0 %	109	53.7 %	
	Diabetes mellitus						Total		
Ne	67	90.5 %	84	94.4 %	33	82.5 %	184	90.6 %	4.594 0.101/ns
Da	7	9.5 %	5	5.6 %	7	17.5 %	19	9.4 %	
	Hereditet						Total		
Ne	33	44.6 %	53	59.6 %	22	55.0 %	108	53.2 %	3.695 0.158/ns
Da	41	55.4 %	36	40.4 %	18	45.0 %	95	46.8 %	
	Anemija						Total		
Nema	71	95.9 %	84	94.4 %	38	95.0 %	193	95.1 %	0.212 0.900/ns
Anemija	3	4.1 %	5	5.6 %	2	5.0 %	10	4.9 %	

Signif, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

Nije dokazana statistički značajnija razlika između nivoa kalcijumskog skora u odnosu na pol, prisustvo gojaznosti, pušenja, diabetes mellitusa, nasleđa i anemije.

Međutim kalcijumski skor je bio signifikantno povišen kod starijih osoba 45 godina, ($p < 0,0001$), kod žena u menopauzi, ($p < 0,001$), kod pacijenata sa hiperholesterolemijom ($p < 0,001$), i kod pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom, ($p < 0,0001$), (tabela 36.).

Zbog toga bi se moglo zaključiti da su pojedini faktori rizika za prevremenu aterosklerozu (starije godine i menopauza, hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija) posebno bitni za povećan kalcijumski skor odnosno povećanu sklonost za koronarnu bolest, (tabela 36.).

4.9.4 Kalcijumski skor u odnosu na faktore rizika u grupama

4.9.4.1 Kalcijumski skor i faktori rizika u grupi sa reumatoidnim artritismom

U tabeli 37. je prikazan kalcijumski skor u grupi pacijenata sa reumatoidnim artritismom i njegov nivo u odnosu na pojedine demografske parametre i faktore rizika.

Nije dokazana statistički značajnija razlika između nivoa kalcijumskog skora u odnosu na godine pacijenta, navike pušenja, hiperholesterolemije, diabetes mellitus-a, menopauze, nasleđa i anemije.

Međutim kalcijumski skor je bio signifikantno povišen kod muškaraca, kod arterijske hipertenzije i granično značajno povišen kod mršavijih osoba.

Zbog toga bi se moglo zaključiti da su kod bolesnika sa reumatskim artritismom pojedini faktori rizika za prevremenu aterosklerozu (muški pol, arterijska hipertenzija i odsustvo gojaznosti) posebno bitni za povećan kalcijumski skor odnosno povećanu sklonost za koronarnu bolest.

Tabela 37. Distribucija ispitanika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na kalcijumski skor, demografske karakteristike i faktore rizika

	CS-rizik za Koronarnu bolest						Total		χ^2 p sign
	Nizak rizik (CS=0)		Umeren rizik (1-300)		Visok rizik (>300)				
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Muško	3	16.7 %	1	4.3 %	5	45.5 %	9	17.3 %	8.793 p<0.012*
Žensko	15	83.3 %	22	95.7 %	6	54.5 %	43	82.7 %	
	Dob						Total		
Ne	2	11.1 %	2	8.7 %	0	0.0 %	4	7.7 %	1.246
Da	16	88.9 %	21	91.3 %	11	100.0 %	48	92.3 %	0.536
	Gojaznost						Total		
Ne	11	61.1 %	14	60.9 %	11	100.0 %	36	69.2 %	6.201 p<0.045*
Da	7	38.9 %	9	39.1 %	0	0.0 %	16	30.8 %	
	Navika pušenja						Total		
Nepušači	8	44.4 %	17	73.9 %	7	63.6 %	32	61.5 %	3.731 0.155
Pušači	10	55.6 %	6	26.1 %	4	36.4 %	20	38.5 %	
	Holesterol						Total		
Ne	13	72.2 %	17	73.9 %	8	72.7 %	38	73.1 %	0.016
Da	5	27.8 %	6	26.1 %	3	27.3 %	14	26.9 %	0.992
	Hipertenzija						Total		
Ne	14	77.8 %	8	34.8 %	4	36.4 %	26	50.0 %	8.504 p<0.014*
Da	4	22.2 %	15	65.2 %	7	63.6 %	26	50.0 %	
	DM						Total		
Ne	16	88.9 %	20	87.0 %	9	81.8 %	45	86.5 %	0.299
Da	2	11.1 %	3	13.0 %	2	18.2 %	7	13.5 %	0.861
	Hereditet						Total		
Ne	9	50.0 %	15	65.2 %	5	45.5 %	29	55.8 %	1.550
Da	9	50.0 %	8	34.8 %	6	54.5 %	23	44.2 %	0.461
	Menopauza						Total		
Ne	4	26.7 %	1	4.5 %	0	0.0 %	5	11.6 %	5.165
Da	11	73.3 %	21	95.5 %	6	100.0 %	38	88.4 %	0.076
	Anemija						Total		
Ne	18	100.0 %	20	87.0 %	11	100.0 %	49	94.2 %	4.014 0.134
Da	0	0.0 %	3	13.0 %	0	0.0 %	3	5.8 %	

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Tabela 38 . Spirmanova korelacija faktora rizika u odnosu na CS rizik za koronarnu bolestu grupi sa reumatoidnim artritismom

		Ca Score (0/1-300/>300)	Ca Score (0/1-300/>300) (0/1-10/11-100/101-400 /401-1000/>1000)	Ca Score (do i preko 99)
Pol	R	-0.201	-0.258	-0.265
	Sig.	0.154	0.065	0.057
Dob	R	0.140	0.134	0.080
	Sig.	0.323	0.345	0.574
Gojaznost	R	-0.262	-0.233	-0.184
	Sig.	0.061	0.096	0.190
Pušenje	R	-0.131	-0.125	-0.027
	Sig.	0.355	0.379	0.847
Holesterol	R	0.353*	0.384**	.395**
	Sig.	0.010	0.005	0.004
Hipertenzija	R	.400**	.429**	.426**
	Sig.	0.003	0.001	0.002
DM	R	0.071	0.139	0.151
	Sig.	0.618	0.325	0.284
Hereditet	R	-0.006	0.027	0.171
	Sig.	0.969	0.852	0.224
Menopauza	R	.332*	.357*	0.252
	Sig.	0.030	0.019	0.103

Ispitivanje povezanosti pojedinih faktora rizika za prevremenu aterosklerozu sa nivoom kalcijumskog skora kod bolesnika reumatoidnim artritismom je pokazalo da se povišeni kalcijumski skor može očekivati kod bolesnika sa hiperholesterolemijom i arterijskom hipertenzijom, dok u manjoj meri i kod pacijentkinja u menopauzi. Drugi faktori rizika u grupi ispitanika sa reumatoidnim artritismom nisu povezani sa povećanim kalcijumskim skorom i samim tim povećanom sklonošću ka koronarnoj bolesti.

4.9.4.2 Kalcijumski skor i faktori rizika u grupi sa sistemskom sklerozom

U tabeli 39. je prikazan kalcijumski skor u grupi pacijenata sa sistemskom sklerozom i njegov nivo u odnosu na pojedine demografske parametre i faktore rizika.

Tabela 39. Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika u grupi sistemske skleroze

	CS-rizik za Koronarnu bolest						Total		χ^2 p sign
	Nizak rizik (0)		Umeren rizik (1-300)		Visok rizik (>300)				
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Muško	0	0.0 %	6	19.4 %	2	28.6 %	8	15.7 %	3.613
Žensko	13	100.0 %	25	80.6 %	5	71.4 %	43	84.3 %	0.164
	Dobne grupe						Total		
<=44	2	15.4 %	1	3.2 %	0	0.0 %	3	5.9 %	2.953
45+	11	84.6 %	30	96.8 %	7	100.0 %	48	94.1 %	0.228
	Gojaznost						Total		
Ne	10	76.9 %	22	71.0 %	6	85.7 %	38	74.5 %	0.707
Da	3	23.1 %	9	29.0 %	1	14.3 %	13	25.5 %	0.702
	Navika pušenja						Total		
Nepušači	8	61.5 %	19	61.3 %	4	57.1 %	31	60.8 %	0.045
Pušači	5	38.5 %	12	38.7 %	3	42.9 %	20	39.2 %	0.978
	Holesterol						Total		
Ne	12	92.3 %	29	93.5 %	5	71.4 %	46	90.2 %	3.248
Da	1	7.7 %	2	6.5 %	2	28.6 %	5	9.8 %	0.197
	Hipertenzija						Total		
Ne	5	38.5 %	17	54.8 %	3	42.9 %	25	5	1.106
Da	8	61.5 %	14	45.2 %	4	57.1 %	26	8	0.575
	DM						Total		
Ne	10	76.9 %	31	100.0 %	6	85.7 %	47	92.2 %	7.214
Da	3	23.1 %	0	0.0 %	1	14.3 %	4	7.8 %	p<0.027*
	Hereditet						Total		
Ne	4	30.8 %	23	74.2 %	5	71.4 %	32	62.7 %	7.650
Da	9	69.2 %	8	25.8 %	2	28.6 %	19	37.3 %	p<0.022*
	Menopauza						Total		
Ne	2	15.4 %	2	8.0 %	0	0.0 %	4	9.3 %	1.133
Da	11	84.6 %	23	92.0 %	5	100.0 %	39	90.7 %	0.567
	Anemija						Total		
Ne	13	100.0 %	29	93.5 %	6	85.7 %	48	94.1 %	1.724
Da	0	0.0 %	2	6.5 %	1	14.3 %	3	5.9 %	0.422

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Nije dokazana statistički značajnija razlika između nivoa kalcijumskog skora u odnosu na pol, godine pacijenta, prisustvo gojaznosti, navike pušenja, hiperholesterolemije, arterijske hipertenzije, menopauze i anemije. Međutim kalcijumski skor je bio signifikantno povišen kod pacijenata sa diabetes mellitusom i bez nasledne komponente. Zbog toga bi se moglo zaključiti da su kod bolesnika sa sistemskom sklerozom pojedini faktori rizika za prevremenu

aterosklerozu (diabetes mellitus i nenasledna komponenta) posebno bitni za povećan kalcijumski skor odnosno povećanu sklonost za koronarnu bolest , (tabela 39.).

Tabela 40 . Spirmanova korelacija faktora rizika u odnosu na CS rizik za koronarnu bolest

		Ca Score (0/1-300/ >300)	Ca Score (0/1- 300/>300) (0/1-10/11-100/ 101-400 /401-1000/>1000)	Ca Score (do i preko 99)
Pol	R	-0.261	-0.346*	-0.313*
	Sig.	0.064	0.013	0.025
Dob	R	0.228	0.226	0.161
	Sig.	0.108	0.111	0.258
Gojaznost	R	-0.028	0.029	0.017
	Sig.	0.845	0.841	0.903
Pušenje	R	0.022	0.006	0.099
	Sig.	0.878	0.968	0.492
Holesterol	R	0.160	0.122	0.077
	Sig.	0.263	0.393	0.593
Hipertenzija	R	-0.067	0.003	0.030
	Sig.	0.638	0.984	0.832
DM	R	-0.199	-0.172	-0.028
	Sig.	0.161	0.229	0.844
Hereditet	R	-0.326*	-0.267	-0.052
	Sig.	0.019	0.058	0.715
Menopauza	R	0.161	0.238	0.176
	Sig.	0.302	0.124	0.258

Ispitivanje povezanosti pojedinih faktora rizika za prevremenu aterosklerozu sa nivoom kalcijumskog skora kod bolesnika sa sistemskom sklerozom je pokazalo da se povišeni kalcijumski skor može očekivati kod muškaraca i ukoliko postoji nasledna komponenta kod pacijenata sa kalcijumskim skorom < 300 (tabela 40.).

Drugi faktori rizika u grupi ispitanika sa sistemskom sklerozom nisu povezani sa povećanim kalcijumskim skorom i samim tim povećanom sklonošću ka koronarnoj bolesti.

4.9.4.3 Kalcijum skor i faktori rizika u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom

U tabeli 41. je prikazan kalcijumski skor u grupi pacijenata sa sistemskmi eritemskim lupusom i njegov nivo u odnosu na pojedine demografske parametre i faktore rizika.

Tabela 41. Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika u grupi sa sistemskim eritemskim lupusa

	CS-rizik za Koronarnu bolest						Total		χ^2 p sign
	Nizak rizik (0)		Umeren rizik (1-300)		Visok rizik (>300)				
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Muško	3	13.0 %	3	18.8 %	0	0.0 %	6	12.0 %	2.214 0.331
Žensko	20	87.0 %	13	81.3 %	11	100.0 %	44	88.0 %	
	Dob						Total		
<=44	11	47.8 %	2	12.5 %	1	9.1 %	14	28.0 %	8.342 p<0.015*
45+	12	52.2 %	14	87.5 %	10	90.9 %	36	72.0 %	
	Gojaznost						Total		
Ne	11	47.8 %	10	62.5 %	9	81.8 %	30	60.0 %	3.644 0.162
Da	12	52.2 %	6	37.5 %	2	18.2 %	20	40.0 %	
	Navika pušenja						Total		
Nepušači	10	43.5 %	9	56.3 %	6	54.5 %	25	50.0 %	0.732 0.693
Pušači	13	56.5 %	7	43.8 %	5	45.5 %	25	50.0 %	
	Holesterol						Total		
Ne	20	87.0 %	12	75.0 %	5	45.5 %	37	74.0 %	6.674 p<0.036*
Da	3	13.0 %	4	25.0 %	6	54.5 %	13	26.0 %	
	Hipertenzija						Total		
Ne	14	60.9 %	8	50.0 %	3	27.3 %	25	50.0 %	3.360 0.186
Da	9	39.1 %	8	50.0 %	8	72.7 %	25	50.0 %	
	DM						Total		
Ne	23	100.0 %	16	100.0 %	9	81.8 %	48	96.0 %	7.386 p<0.025*
Da	0	0.0 %	0	0.0 %	2	18.2 %	2	4.0 %	
	Hereditet						Total		
Ne	13	56.5 %	9	56.3 %	9	81.8 %	31	62.0 %	2.351 0.309
Da	10	43.5 %	7	43.8 %	2	18.2 %	19	38.0 %	
	Menopauza						Total		
Ne	11	55.0 %	2	15.4 %	3	27.3 %	16	36.4 %	5.867 0.053
Da	9	45.0 %	11	84.6 %	8	72.7 %	28	63.6 %	
	Anemija						Total		
Ne	21	91.3 %	16	100.0 %	10	90.9 %	47	94.0 %	1.504 0.471
Da	2	8.7 %	0	0.0 %	1	9.1 %	3	6.0 %	

Signif, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

Nije dokazana statistički značajnija razlika između nivoa kalcijumskog skora u odnosu na pol, godine pacijenta, prisustvo gojaznosti, navike pušenja, arterijsku hipertenziju, nasleđe,

menopauzu i anemiju. Međutim, kalcijumski skor >300 je bio signifikantno povišen kod pacijenata sa diabetes mellitusom i hiperholesterolemijom. Zbog toga bi se moglo zaključiti da su kod bolesnika sa sistemskom lupusom pojedini faktori rizika za prevremenu aterosklerozu (diabetes mellitus i hiperholesterolemija) posebno bitni za povećan kalcijumski skor odnosno povećanu sklonost za koronarnu bolest.

Tabela 42. Spirmanova korelacija faktora rizika u odnosu na CS rizik za koronarnu bolest kod grupe sa sistemskim eritemskim lupusom

		Ca Score (0/1-300/ >300)	Ca Score (0/1-300/>300) (0/1-10/11-100/101-400 /401-1000/>1000)	Ca Score (do i preko 99)
Pol	R	0.104	0.149	0.277
	Sig.	0.474	0.301	0.052
Dob	R	0.390**	0.384**	0.282*
	Sig.	0.005	0.006	0.047
Gojaznost	R	-0.265	-0.270	-0.272
	Sig.	0.062	0.058	0.056
Pušenje	R	-0.108	-0.147	-0.167
	Sig.	0.457	0.309	0.247
Holesterol	R	0.342*	0.363**	0.410**
	Sig.	0.015	0.010	0.003
Hipertenzija	R	0.247	0.253	0.250
	Sig.	0.084	0.077	0.080
DM	R	.298*	0.262	0.272
	Sig.	0.036	0.066	0.056
Hereditet	R	-0.166	-0.106	0.014
	Sig.	0.248	0.464	0.925
Menopauza	R	0.294	0.319*	0.245
	Sig.	0.053	0.035	0.110
Anemija	R	-0.047	-0.099	-0.014
	Sig.	0.745	0.494	0.923

Ispitivanje povezanosti pojedinih faktora rizika za prevremenu aterosklerozu sa nivoom kalcijumskog skora kod bolesnika sa sistemski eritemskim lupusom je pokazalo da se povišeni kalcijumski skor može očekivati kod starijih osoba, pacijenata sa povišenim nivoom holesterola i kod dijabetičara, (tabela 42.). Drugi faktori rizika u grupi ispitanika sa sistemski eritemskim lupusom nisu povezani sa povećanim kalcijumskim skorom i samim tim povećanom sklonošću ka koronarnoj bolesti.

4.9.4.4 Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

U tabeli 43. je prikazan kalcijumski skor u grupi pacijenata sa Sjogrenovim sindromom i njegov nivo u odnosu na pojedine demografske parametre i faktore rizika.

Tabela 43. Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

	CS-rizik za Koronarnu bolest						Total		χ^2 p sign
	Nizak rizik (0)		Umeren rizik (1-300)		Visok rizik (>300)				
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	
Muško	1	5.0 %	1	5.3 %	0	0.0 %	2	4.0 %	0.589 0.745
Žensko	19	95.0 %	18	94.7 %	11	100.0 %	48	96.0 %	
Dobne grupe							Total		
<=44	3	15.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	3	6.0 %	4.787
45+	17	85.0 %	19	100.0 %	11	100.0 %	47	94.0 %	0.091
Gojaznost							Total		
Ne	15	75.0 %	11	57.9 %	6	54.5 %	32	64.0 %	1.784
Da	5	25.0 %	8	42.1 %	5	45.5 %	18	36.0 %	0.410
Navika pušenja							Total		
Nepušači	13	65.0 %	14	73.7 %	7	63.6 %	34	68.0 %	0.461
Pušači	7	35.0 %	5	26.3 %	4	36.4 %	16	32.0 %	0.796
Holesterol							Total		
Ne	16	80.0 %	15	78.9 %	6	54.5 %	37	74.0 %	2.780
Da	4	20.0 %	4	21.1 %	5	45.5 %	13	26.0 %	0.249
Hipertenzija							Total		
Ne	13	65.0 %	5	26.3 %	0	0.0 %	18	36.0 %	14.261
Da	7	35.0 %	14	73.7 %	11	100.0 %	32	64.0 %	0.001**
DM							Total		
Ne	18	90.0 %	17	89.5 %	9	81.8 %	44	88.0 %	0.513
Da	2	10.0 %	2	10.5 %	2	18.2 %	6	12.0 %	0.774
Hereditet							Total		
Ne	7	35.0 %	6	31.6 %	3	27.3 %	16	32.0 %	0.197
Da	13	65.0 %	13	68.4 %	8	72.7 %	34	68.0 %	0.906
Menopauza							Total		
Ne	2	10.5 %	0	0.0 %	0	0.0 %	2	4.2 %	3.185
Da	17	89.5 %	18	100.0 %	11	100.0 %	46	95.8 %	0.203
Anemija							Total		
Ne	19	95.0 %	19	100.0 %	11	100.0 %	49	98.0 %	1.531
Da	1	5.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	1	2.0 %	0.465

Signif, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

Nije dokazana statistički značajnija razlika između nivoa kalcijumskog skora u odnosu na pol, godine pacijenta, prisustvo gojaznosti, navike pušenja, nivo holesterola, nasleđe, menopauzu i anemiju. Međutim, kalcijumski skor je bio signifikantno povišen kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom tako da su svi pacijenti sa kalcijumskim skorom većim od 300 imali povišen krvni pritisak. Zbog toga bi se moglo zaključiti da je kod bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom jedini faktor rizika za povećan kalcijumski skor odnosno povećanu sklonost za koronarnu bolest povišen krvni pritisak, (tabela 43.).

Tabela 44. Spirmanova korelacija faktora rizika u odnosu na CS rizik za koronarnu bolest

		Ca Score (0/1-300/>300)	Ca Score (0/1-300/>300) (0/1-10/11-100/101-400/ /401-1000/>1000)	Ca Score (do i preko 99)
Pol	R	0.080	0.088	0.153
	Sig.	0.583	0.542	0.288
Dob	R	0.281*	0.273	0.189
	Sig.	0.048	0.055	0.188
Gojaznost	R	0.181	0.213	0.219
	Sig.	0.208	0.137	0.127
Pušenje	R	-0.014	0.042	0.111
	Sig.	0.921	0.774	0.444
Holesterol	R	0.188	0.213	0.220
	Sig.	0.191	0.137	0.124
Hipertenzija	R	0.534**	0.473**	0.302*
	Sig.	0.000	0.001	0.033
DM	R	0.082	0.047	-0.021
	Sig.	0.570	0.748	0.888
Hereditet	R	0.062	0.003	-0.021
	Sig.	0.668	0.983	0.883
Menopauza	R	0.234	0.227	0.162
	Sig.	0.110	0.121	0.273
Anemija	R	-0.159	-0.154	-0.107
	Sig.	0.270	0.285	0.459

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

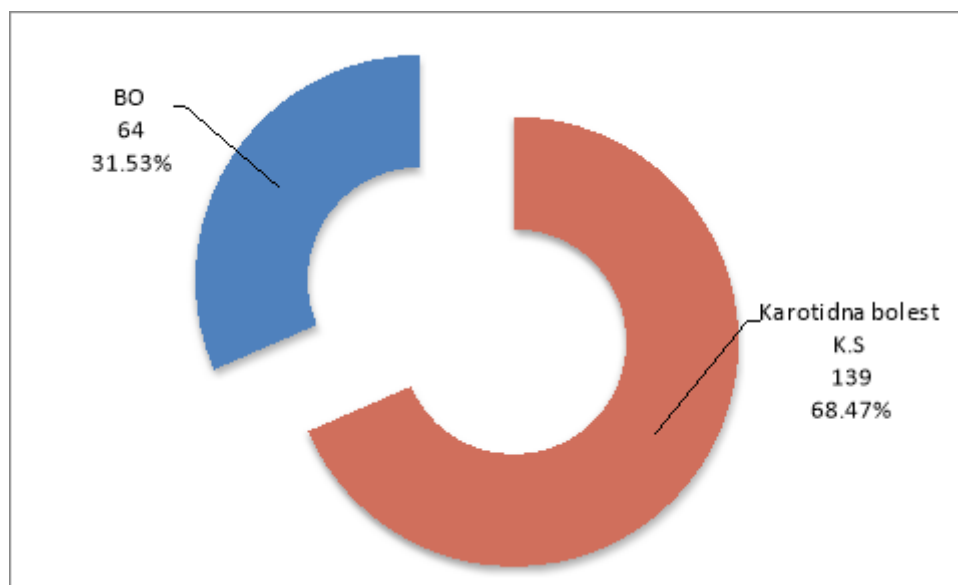
Ispitivanje povezanosti pojedinih faktora rizika za prevremenu aterosklerozu sa nivoom kalcijumskog skora kod bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom je pokazalo da se

povišeni kalcijumski skor može očekivati kod osoba sa povišenim krvnim pritiskom i u manjoj meri starije godine kod neznatno povišenog kalcijumskog skora. Drugi faktori rizika u grupi ispitanika sa primarnim Sjögrenovim sindromom nisu povezani sa povećanim kalcijumskim skorom i samim tim povećanom sklonošću ka koronarnoj bolesti, (tabela 44.).

4.10 Doppler krvnih sudova

4.10.1 Intima - medija tiknes (IMT)

Vaskularnim kolor doppler ehosonografskim pregledom na nivou karotidne arterije je određivana debljina njene intime i medije (intima-media thickness- IMT). U ukupnom uzorku ispitanika normalne vrednosti IMT karotidnih arterija je imalo 64 (31,53 %), dok je povišene vrednosti imalo 139 (68,47 %) pacijenata (grafikon34.).



Grafikon 34. Distribucija ispitanika u odnosu na povećane vrednosti IMT karotidnih arterija

Prosečna vrednost IMT u ukunom uzorku iznosi $1,20 \pm 0,64$ (tabela 46.). Statistički je dokazana razlika između pojedinih grupa reumatodinih oboljenja u odnosu na povećanu vrednost IMT, $\chi^2=25,45$, $p<0,001$. Najmanju vrednost IMT imaju bolesnici sa sistemskmi eritemskim lupusom , dok najveću vrednost IMT-a imaju bolesnici sa sistemskom sklerozom (tabela 46.).

Tabela 46. Prosečna vrednost IMT u ukunom uzorku i unutar grupa

IMT	Broj	Prosek	SD	95 % CI		Miimum	Maksimum
				Donja	Gornja		
RA	52	1.27	0.62	1.09	1.44	0.50	4.10
SSc	51	1.44	0.88	1.20	1.69	0.50	4.70
SLE	50	0.91	0.27	0.83	0.99	0.40	1.70
SjS	50	1.17	0.52	1.02	1.32	0.40	4.00
Total	203	1.20	0.64	1.11	1.29	0.40	4.70

Analizom korelacije povećanog IMT-a i koronarne bolesti u ukupnom uzorku dokazana je granično značajna povezanost koronane bolesti kod ispitanika sa povećanim IMT-om, $p < 0,050$ (tabela). Međutim, u grupi bolesnika bez koronarne bolesti skoro duplo veći broj bolesnika je imao povećanu vrednost IMT-a. Zaključak je da značajno veći broj bolesnika sa reumatoidnim oboljenjima ima povećan IMT, ali da nije specifičan za postojanje koronarne bolesti. Zbog toga se ne može koristiti povećana vrednost IMT-a u ovoj grupi bolesnika kao prediktor postojanja koronarne bolesti.

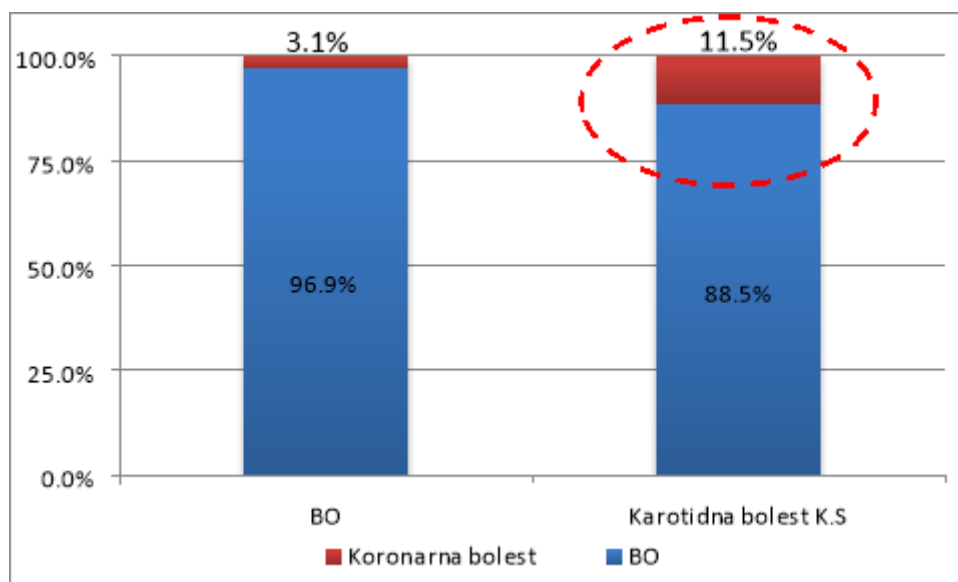
Tabela 47. Distribucija ispitanika u ukupnom uzorku u odnosu na koronarnu i karotidnu bolest

	Total	%	IMT				χ^2
			BO	%	Karotidna bolest K.S	%	
Bez koronarne bolesti	185	91.1 %	62	96.9 %	123	88.5 %	3.814 0.050*
Koronarna bolest	18	8.9 %	2	3.1 %	16	11.5 %	
Ukupno	203	100.0 %	64	31.5 %	139	68.5 %	

Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

Tabela 48. Verovatnoća za pojavu koronarne bolesti kod ispitanika sa karotidnom bolešću

Symbol	Estimate	se	Dnja 95 % CI	Gornja 95 % CI
OR	4.0325	2.1511	0.8986	18.0967



Grafikon 35. Distribucija ispitanika u ukupnom uzorku u odnosu na koronarnu i karotidnu bolest

Iako je izgled za pojavu koronarne bolesti kod reumatoloških bolesnika sa povećanim IMT-om skoro 4 puta viši nego kod onih sa normalnim IMT-om, zbog veoma male učestalosti koronarne bolesti 3,1 % u ukupnoj populaciji ne može se preporučiti detaljna dijagnostika koronarne bolesti zbog velikog broja lažno pozitivnih nalaza IMT-a (niska specifičnost).

4.10.2 Intima - medija tiknes (IMT) i faktori rizika u ukupnom uzorku

Analizom dobijenih rezultata IMT karotide u odnosu na pol, godine i faktore rizika u ukupnom uzorku dobijeni su sledeći rezultati u ukupnom uzorku:

1. da povišene vrednosti IMT imaju neznatno češće muškarci u odnosu na žene (72 % vs 68 %), $p=ns$,
2. značajno češće povišene vrednosti IMT imaju stariji od 45 godina , $p<0,0001$,
3. značajno češće povišene vrednosti IMT imaju ispitanici sa arterijskom hipertenzijom (75,2 % vs 60,6 %) u odnosu na ispitanike bez HTA, $p<0,021$,
4. neznatno češće povišene vrednosti IMT imaju nepušači u odnosu napušače ili bivše pušače (62,3 % vs 37,4 %), $p=0,285$,
5. značajno češće povišene vrednosti IMT imaju žene u menopauzi (72,8 % vs 40,7 %), $p<0,001$,

6. nasledni faktor (72,6 % vs 64,8 %), pol, DM (84,2 % vs 66,8 %), prisustvo hiperlipidemije (77,8 % vs 65,8 %), gojaznost i anemija (60 % vs 68,9 %) ne utiču značajno na vrednosti IMT-a dobijene vaskularnim kolor duplex ehosonografskim pregledom
7. značajno češće povišene vrednosti IMT imaju pacijenti sa 3 i više faktore rizika (81 %) u odnosu na pacijente sa 1 do 2 faktora rizika (60 %), $p < 0,010$.

Iz navedenih rezultata se može zaključiti da su za povišene vrednosti IMT-a predisponirani hronični reumatski bolesnici koji su stariji od 45 godina, koji imaju arterijsku hipertenziju, udruženo 3 ili više faktora rizika i nalaze se u menopauzi.

Analizom dobijenih koeficijenta korelacije visine IMT karotide, kao i pojave karotidne bolesti u odnosu na pol i starost ispitanika, kao i na rizikofaktore, zatim u odnosu na skorove i visinu Aghatsona po svakom krvnom sudu u ukupnom uzorku dobijeni su sledeći rezultati, (tabela 49.):

Tabela 49. Korelacija koronarne bolesti sa faktorima rizika, Ca skorom i osnovnom bolešću

		Pol	Dob do i preko 45	Menopauza	Gojaznost	Pušenje	HLP	HTA	DM	Anemija	Hereditet
IMT KD kontinuirano	R	-0.050	0.256**	0.267**	-0.049	-0.062	0.121	0.185**	0.074	0.053	0.012
	P	0.475	0.000	0.000	0.487	0.377	0.086	0.008	0.296	0.448	0.865
Karotidna bolest	R	-0.028	0.277**	0.247**	-0.042	-0.075	0.107	0.150*	0.109	-0.042	0.084
	P	0.687	0.000	0.001	0.549	0.288	0.129	0.033	0.122	0.557	0.234
		Ca Score	Koronarna bolest	Agatston ukupan	Agatston LM	Agatston LAD	Agatston Cx	Agatston RCA	ESC SCORE	Grupa	Broj RF
IMT KD kontinuirano	R	0.228**	0.199**	0.229**	0.149*	0.238**	0.187**	0.146*	-0.009	-0.133	0.062
	P	0.001	0.005	0.001	0.033	0.001	0.007	0.038	0.899	0.058	0.382
Karotidna bolest	R	0.148*	0.138*	0.148*	0.066	0.169*	0.134	0.096	-0.034	-0.134	0.090
	P	0.035	0.050	0.036	0.353	0.016	0.057	0.173	0.633	0.056	0.202

Signif, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$

- Dokazana je statistički značajna korelacija između visine IMT i starosti, viša starost u ispitanika je u korelaciji sa porastom vrednosti IMT, $p < 0,0001$, kao i sa karotidnom bolešću i starošću iznad 45 godina, $p < 0,001$,
- Dokazana je statistički značajna korelacija između visine IMT skora i menopauze, sa menopauzom raste rizik za koronarnu bolest, $p < 0,001$, kao i sa karotidnom bolešću i menopauzom, $p < 0,001$,

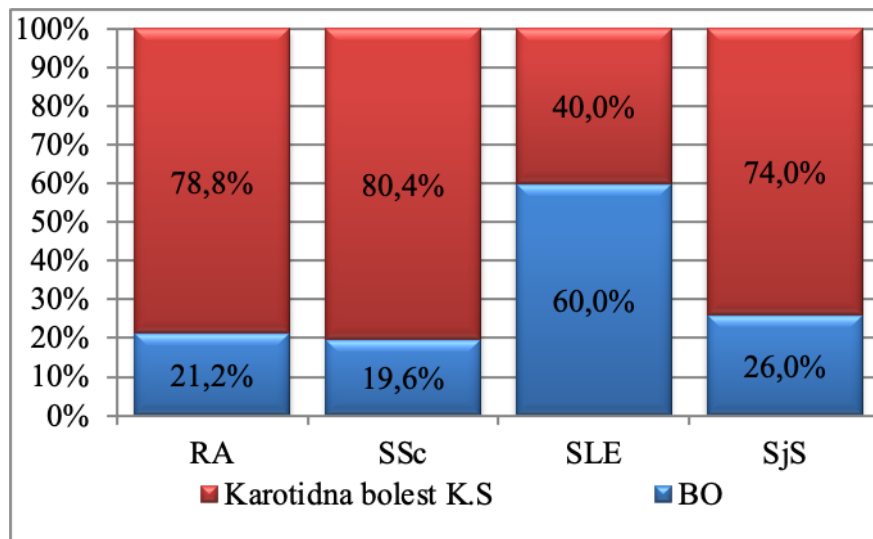
- Dokazana je statistički značajna korelacija između visine IMT i pojave HTA ,viša vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska,odnosno pojava hipertenzije u ispitanika je u korelaciji sa porastom vrednosti IMT, $p < 0,008$,kao i sa karotidnom bolešću i HTA , $p < 0,0331$,
- Dokazana je statistički značajna korelacija između visine IMT skora i Ca Skora ,kao i svakog pojedinačnog krvnog suda ,viši Ca skor povezan savećim rizik za koronarnu bolest, $p < 0,05$, kao i sa karotidnom bolešću i ukupnim agastonom , $p < 0,036$,i Ca Skorom, $p < 0,035$.

4.10.3 Intima - medija tiknes (IMT) u grupama

U tabeli 50. i na grafikonu 36.je prikazana distribucija ispitanika u odnosu na pojavu karotidne bolesti u grupama ispitanika.

Tabela 50. Distribucija ispitanika u odnosu na karotidnu bolest među grupama

		Total	%	Grupa							
				RA	%	SSc	%	SLE	%	SjS	%
IMT	Normalna vrednost	64	31.5 %	11	21.2 %	10	19.6 %	30	60.0 %	13	26.0 %
	Karotidna bolest K.S	139	68.5 %	41	78.8 %	41	80.4 %	20	40.0 %	37	74.0 %
Total		203	100.0 %	52	25.6 %	51	25.1 %	50	24.6 %	50	24.6 %



Grafikon 36. Distribucija ispitanika u odnosu na karotidnu bolest među grupama

Statistički značajno najređa je pojava karotidne bolesti u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom (40 %), $p < 0,001$.

U tabeli 51, koja sledi, prikazane su prosečne vrednosti IMT prema grupama.

Tabela 50. Prosečna vrednost IMT kod ispitanika u odnosu na grupe

	N	Prosek	SD	95 % CI		Minimum	Maksimum	K-W	
				Donja	Gornja				
IMT	RA	52	1.27	0.62	1.09	1.44	0.50	4.10	0.001**
	SSc	51	1.44	0.88	1.20	1.69	0.50	4.70	
	SLE	50	0.91	0.27	0.83	0.99	0.40	1.70	
	SS	50	1.17	0.52	1.02	1.32	0.40	4.00	
	Total	203	1.20	0.64	1.11	1.29	0.40	4.70	

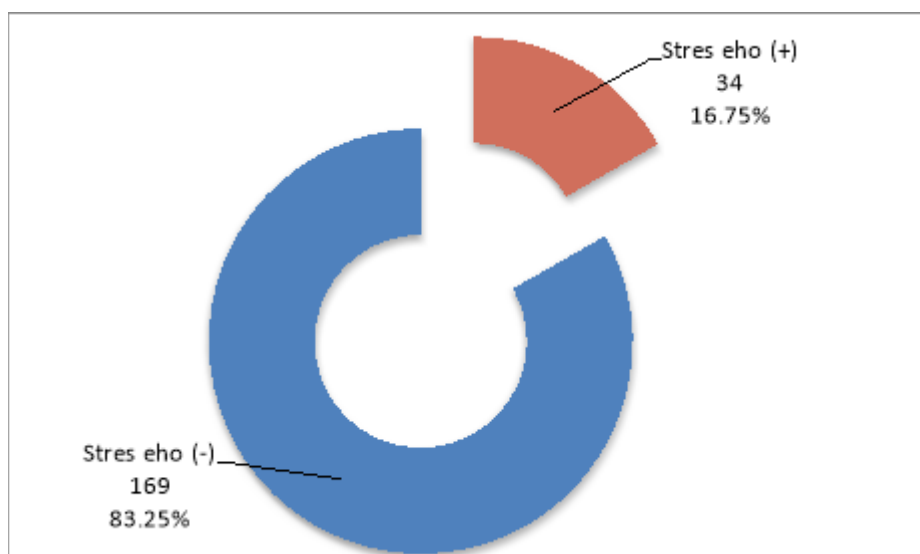
Kruscall Wallis test, Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

Dokazana je signifikantna razlika među grupama u odnosu na autoimunu bolest i vrednosti IMT kod karotidnih arterija, kod IMT karotidne arterije značajno je najniža prosečna vrednost IMT u grupi sa sistemskmi eritemskim lupusom, $p < 0.001$.

4.11 Stres-eho test

4.11.1 Rezultati Stres-eho testa u ukupnom uzorku

Analizom rezultata stres-ehokardigrafskog testa (grafikon 37.) utvrđeno je da je od 203 ispitanika 169 (83,3 %) imalo negativan test, dok je statistički značajno manji broj 34 (16,7 %) imalo pozitivan test.



Grafikon 37. Distribucija ispitanika prema rezultatu STRES-EHO testa

Analizom uticaja faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja (tabela 51.) u odnosu na rezultat stres-eho testa zaključeno je da:

- Značajno češće pozitivan stres-eho test imaju hronični reumatološki pacijenti koji nisu gojazni (82,4 % vs 17,6 %), $p \leq 0,037$, a verovatnoća da imaju pozitivan rezultat stres-eho testa je 2,6 puta manja kod gojaznih osoba (OR=2,64),

Tabela 51. Distribucija ispitanika prema rezultatu STRES-EHO testa i odabranih faktora rizika

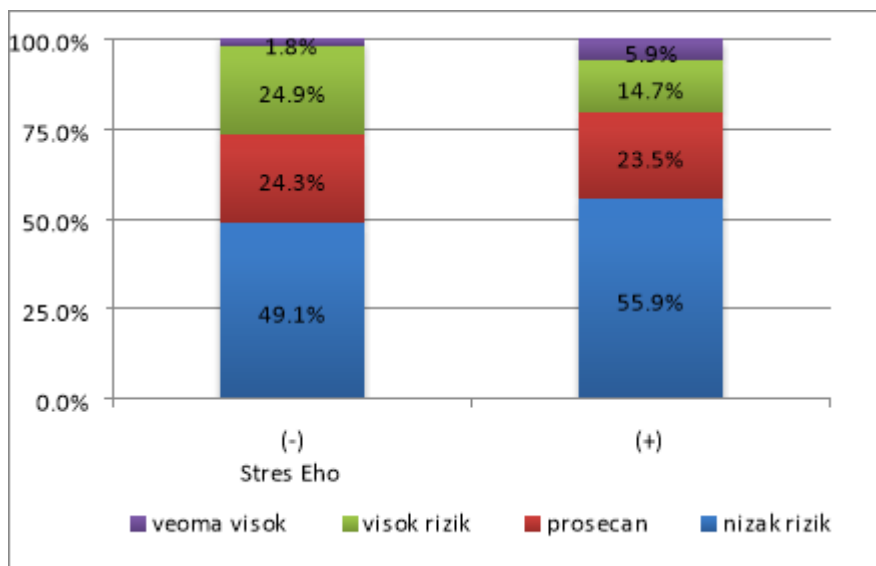
	Total		Stres-eho test				χ^2 , sign p
			Negativan		pozitivan		
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Gojaznost							
Ne	136	67.0 %	108	63.9 %	28	82.4 %	4.356 0.037*
Da	67	33.0 %	61	36.1 %	6	17.6 %	
Ukupno	203	100.0 %	169	83.3 %	34	16.7 %	
Pušenje							
Nepušači	122	60.1 %	100	59.2 %	22	64.7 %	0.362 0.548
Pušači	81	39.9 %	69	40.8 %	12	35.3 %	
Ukupno	203	100.0 %	169	83.3 %	34	16.7 %	
HTA							
Ne	94	46.3 %	85	50.3 %	9	26.5 %	6,462 0.011*
Da	109	53.7 %	84	49.7 %	25	73.5 %	
Ukupno	203	100.0 %	169	83.3 %	34	16.7 %	
Menopauza							
Ne	27	15.2 %	26	17.2 %	1	3.7 %	3.251 0.039*
Da	151	84.8 %	125	82.8 %	26	96.3 %	
Ukupno	178	100.0 %	151	84.8 %	27	15.2 %	
Anemija							
Ne	193	95.1 %	163	96.4 %	30.000	88.2 %	4.078 0.043*
Da	10	4.9 %	6	3.6 %	4	11.8 %	
Ukupno	203	100.0 %	169	83.3 %	34.000	16.7 %	

Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

- Češće pozitivan rezultat stres –eho testa imaju pušači , ali ne značajno,
- Značajno češće pozitivan rezultat stres –eho testa imaju pacijenti sa HTA (73,5 % vs 29,4 %) u odnosu na pacijente koji imaju normalan krvni pritisak , $p \leq 0,011$, a šansa da imaju pozitivan rezultat stres –eho testa je 3 puta viša nego kod pacijenata koji imaju normalan krvni pritisak (OR=3,11),

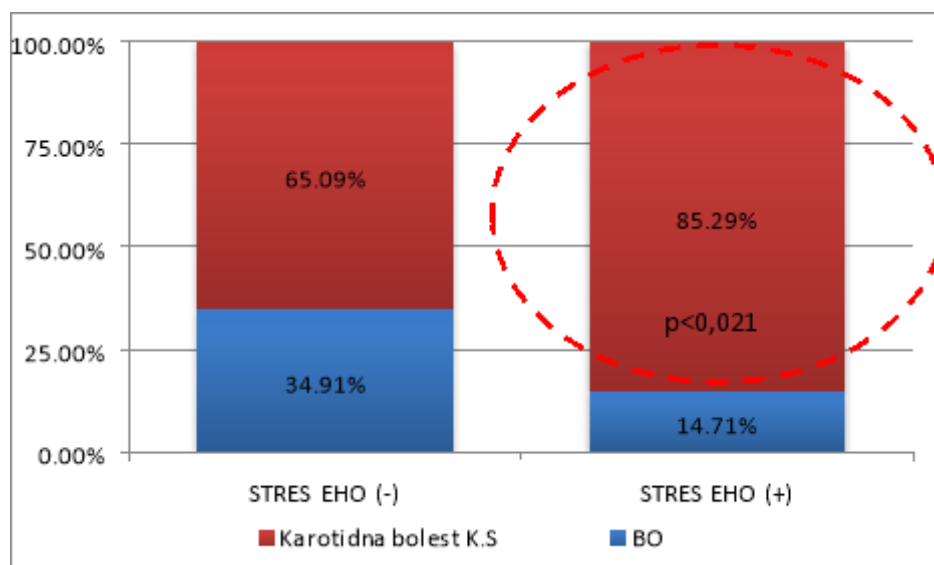
- Menopauza kod žena povezana je sa učestalijim pozitivnim rezultatom stres –eho testa, a šansa da imaju pozitivan rezultat stres –eho testa je 5,4 puta viša nego kod žena koje nisu u menopauzi (OR=5,41),
- Anemija je povezana sa učestalijim pozitivnim rezultatom stres –eho testom a šansa da pacijenti sa anemijom imaju pozitivan rezultat stres –eho testa je 3,6 puta viša nego kod pacijenata koji nemaju anemiju(OR=3,62), $p \leq 0,043$.

Nije dokazana značajnija razlika u stepenu RISC Score-a u odnosu na pozitivan Stres –eho test. Neznatno je veća zastupljenost veoma visokog rizika sa pozitivnim rezultatom stres –eho testa (grafikon 38),



Grafikon 38. Distribucija ispitanika prema rezultatu Stres-eho testa i stepena RISC Score-a

Nije dokazana značajnija razlika u korektivnim faktorima u odnosu na pozitivan Stres –eho test. Neznatno je veća zastupljenost korektivnih faktora pušenja u kombinaciji sa hipertenzijom sa pozitivnim rezultatom stres –eho testa (tabela 51),



Grafikon 39. Distribucija ispitanika prema rezultatu Stres-eho testa i karotidnoj bolesti

- Značajno češće pozitivan rezultat stres –eho testa imaju pacijenti sa karotidnom bolešću (85,3 % vs 65,1 %) u odnosu na pacijente koji imaju negativan rezultat stres –eho testa , $p < 0,021$, a šansa da imaju karotidnu bolest i pozitivan rezultat stres –eho testa je 3 puta viša nego kod pacijenata koji imaju negativan Stres-eho test (OR=3,11), (grafikon 39).

4.11.2 Rezultati Stres-eho testa u grupama

Analizom rezultata . stres-ehokardigrafskog testa , koji su prikazani u tabeli 52., utvrđeno je da je od 50 ispitanika sa reumatoidnim artritisom bilo 45 (86,5 %) sa negativnim testom, dok je 7(13,5 %) ispitanika imalo pozitivan test. Sinusni ritam imalo je 98,1 % ispitanika, dok je jedan (1,9 %) ispitanik imao aatrijalnu fibrilaciju.

Tabela 52. Distribucija ispitanika prema Stres-eho testu u grupama

Stres-eho /ritam	Total (%)		Grupe								p sign,
			R A	%	SSc	%	SLE	%	SjS	%	
Stres-eho (+)	34	16.7 %	7	13.5 %	14	27.5 %	5	10.0 %	8	16.0 %	0.100/ns
Stres-eho (-)	169	83.3 %	45	86.5 %	37	72.5 %	45	90.0 %	42	84.0 %	
	Total (%)		Ritam								
Sinus ritam	201	99,0 %	51	98,1 %	50	98,0 %	50	100,0 %	50	100,0 %	0,580
Atrijalna fibrilacija	2	1,0 %	1	1,9 %	1	2,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	

Signif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

U grupi sa sistemskom sklerozom bilo 37 (72,5 %) sa negativnim testom, dok je 14(27,5 %) ispitanika imalo pozitivan test, što je ujedno najzastupljeniji pozitivni nalaz među grupama. Sinusni ritam imalo je 98,0 % ispitanika, dok je jedan (2 %) ispitanik imao atrijalnu fibrilaciju.

U grupi sa sistemski eritemskim lupusom bilo 45 (90 %) sa negativnim testom, dok je 5 (10 %) ispitanika imalo pozitivan test, što je ujedno najniža zastupljenost pozitivnog nalaza među grupama.

Sinusni ritam imalo su imali svi ispitanici u grupi sa sistemski eritemskim lupusom .

U grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom bilo 42 (84 %) sa negativnim testom, dok je 8 (16 %) ispitanika imalo pozitivan test.

Sinusni ritam imalo su imali svi ispitanici u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom.

4.11.3 Merenja odabranih parametara u naporu u grupama

U tabelama 53. i 54. u prilogu prikazane su prosečne vrednosti parametara izmerenih u naporu na Sres-sho testu, prikazane u grupama i ukupno.

Prosečna vrednost E u naporu ,zatim A u naporu kao ni njihov odnos nisu bili statistički značajno različiti među grupama , $p=ns$.

Prosečna vrednost e' medijalno u naporu , zatim e' lateralno u naporu , kao ni odnos E/e u naporu, nisu bili statistički značajno različiti među grupama.

Prosečna vrednost s' medijalno u naporu bio je statistički značajno različita među grupama $p<0,044$, značajno najniža vrednost je bila u grupi ispitanika sa primarnim Sjögrenovim sindromom.

Prosečna vrednost parametra s' lateralno u naporu nije bilo statistički značajno različito među grupama , kao ni prosečna vrednost a' medijalno u naporu niti a' lateralno u naporu koja takođe nije bila statistički značajno različita među grupama .

Tabela 53. Prosečne vrednosti ispitivanih parametara u naporu ,prema grupama i ukupno

		Broj	Prosek	SD	95 % CI		Min.	Maks.	p sign.
					Donja	Gornja			
E_ergo (m/sec)	RA	51	1.05	0.25	0.98	1.12	0.54	1.63	1.044 p=0.374
	SSc	48	0.99	0.26	0.91	1.07	0.52	1.70	
	SLE	48	0.98	0.29	0.89	1.06	0.50	1.94	
	SS	48	0.97	0.29	0.88	1.05	0.42	2.20	
	Total	195	1.00	0.28	0.96	1.04	0.42	2.20	
A u naporu	RA	50	1.06	0.31	0.97	1.15	0.48	1.99	6.007 p=0.111‡
	SSc	47	1.07	0.29	0.99	1.16	0.53	1.90	
	SLE	48	0.93	0.40	0.81	1.04	0.06	2.60	
	SS	48	0.99	0.31	0.91	1.08	0.10	1.79	
	Total	193	1.01	0.33	0.97	1.06	0.06	2.60	
E/A u naporu	RA	50	1.05	0.36	0.95	1.15	0.50	2.16	2.919 p=0.404‡
	SSc	47	0.98	0.38	0.87	1.09	0.50	2.17	
	SLE	48	1.55	2.40	0.85	2.24	0.00	13.33	
	SS	48	1.21	1.53	0.76	1.65	0.61	11.35	
	Total	193	1.20	1.45	0.99	1.40	0.00	13.33	
e' medijalno	RA	51	0.11	0.04	0.10	0.12	0.04	0.22	1.860 p=0.602‡
	SSc	49	0.11	0.03	0.10	0.12	0.01	0.20	
	SLE	49	0.11	0.03	0.10	0.12	0.04	0.21	
	SS	48	0.10	0.03	0.09	0.11	0.06	0.18	
	Total	197	0.11	0.03	0.10	0.11	0.01	0.22	
e' lateralno	RA	51	0.14	0.04	0.13	0.15	0.06	0.23	4.523 p=0.210‡
	SSc	49	0.12	0.04	0.11	0.14	0.03	0.23	
	SLE	49	0.14	0.04	0.12	0.15	0.05	0.26	
	SS	48	0.12	0.04	0.11	0.13	0.03	0.19	
	Total	197	0.13	0.04	0.12	0.14	0.03	0.26	
E/e'	RA	51	9.08	3.08	8.21	9.95	4.19	19.22	1.437 p=0.697‡
	SSc	49	8.99	3.64	7.95	10.04	0.00	19.91	
	SLE	49	8.46	3.62	7.42	9.50	0.00	22.17	
	SS	48	8.99	3.03	8.11	9.87	4.61	19.32	
	Total	197	8.88	3.34	8.41	9.35	0.00	22.17	

Anova F test, ‡K-W test , sign p<0.05

Tabela 54. Prosečne vrednosti ispitivanih parametara u naporu ,prema grupama i ukupno

		Broj	Prosek	SD	95 % CI		Min.	Maks.	P sign.
					Donja	Gornja			
s' medijalno u naporu	RA	51	0.12	0.03	0.11	0.13	0.06	0.20	2.758 p<0.044*
	SSc	49	0.12	0.03	0.11	0.13	0.06	0.18	
	SLE	49	0.12	0.03	0.11	0.12	0.07	0.18	
	SS	48	0.10	0.02	0.10	0.11	0.06	0.16	
	Total	197	0.11	0.03	0.11	0.12	0.06	0.20	
s' lateralno u naporu	RA	51	0.13	0.03	0.12	0.14	0.08	0.22	2.046 p=0.109
	SSc	49	0.12	0.03	0.11	0.13	0.08	0.18	
	SLE	49	0.13	0.03	0.12	0.14	0.07	0.21	
	SS	48	0.12	0.03	0.11	0.12	0.07	0.19	
	Total	197	0.12	0.03	0.12	0.13	0.07	0.22	
a sept(cm) u naporu	RA	51	10.71	2.07	10.12	11.29	6.75	15.48	1.349 p=0.260
	SSc	50	11.11	2.39	10.43	11.79	5.08	16.62	
	SLE	50	10.74	2.62	10.00	11.49	4.97	17.14	
	SS	50	10.19	2.14	9.58	10.80	6.44	14.85	
	Total	201	10.69	2.32	10.36	11.01	4.97	17.14	
a_lat cm/s-u naporu	RA	51	11.86	2.87	11.06	12.67	4.82	17.35	2.004 p=0.115‡
	SSc	51	13.24	4.03	12.11	14.37	6.25	23.73	
	SLE	50	12.21	3.16	11.31	13.10	4.18	19.32	
	SS	50	11.81	3.20	10.90	12.72	4.06	18.12	
	Total	202	12.28	3.37	11.81	12.75	4.06	23.73	

Anova F test, ‡K-W test, sign p<0.05

Prosečna vrednost TAPSE u miru niti TAPSE u naporu nije bila statistički značajno različita, među grupama (tabela 55.).

SPDK u naporu je bio statistički značajno različit među grupama, p<0,012, najviša vrednost bila je u grupi sa sistemskom sklerozom a najniža u grupi sa sistemskim eitemskim lupusom.

EF u naporu nije bila statistički značajno različita, među grupama .

Tabela 55. Prosečne vrednosti parametara u miru i u naporu ,prema grupama i ukupno

		Broj	Prosek	SD	95 % CI		Min.	Maks.	p sign.
					Donja	Gornja			
TAPSE _u miru	RA	51	2.31	0.36	2.21	2.41	1.80	3.00	0.978 p=0.404
	SSc	48	2.25	0.36	2.14	2.35	1.70	3.00	
	SLE	49	2.34	0.39	2.23	2.45	1.70	3.00	
	SjS	50	2.37	0.35	2.27	2.47	1.80	3.10	
	Total	198	2.32	0.36	2.26	2.37	1.70	3.10	
TAPSE u naporu	RA	51	2.82	0.40	2.71	2.93	2.15	3.50	0.222 p=0.881
	SSc	49	2.78	0.45	2.65	2.90	1.90	3.51	
	SLE	49	2.83	0.41	2.72	2.95	1.91	3.50	
	SjS	48	2.79	0.34	2.69	2.89	2.00	3.50	
	Total	197	2.81	0.40	2.75	2.86	1.90	3.51	
SPDK- u naporu	RA	43	36.53	9.26	33.68	39.38	14.00	63.00	10.920 ‡p<0.012*
	SSc	41	40.46	10.90	37.02	43.90	27.00	80.00	
	SLE	35	33.17	9.15	30.02	36.31	16.00	55.00	
	SjS	32	36.41	17.28	30.18	42.64	15.00	100.00	
	Total	151	36.79	11.97	34.87	38.72	14.00	100.00	
EF ergo(%)	RA	51	76.81	6.37	75.02	78.60	50.00	88.00	1.128 p=0.339
	SSc	49	74.47	7.81	72.23	76.71	47.00	89.00	
	SLE	49	75.24	6.55	73.36	77.13	45.00	85.00	
	SjS	48	75.58	4.93	74.15	77.02	62.00	85.00	
	Total	197	75.54	6.51	74.63	76.45	45.00	89.00	
TAS ergo	RA	51	160.25	18.24	155.13	165.38	130.00	200.00	1.164 0.325
	SSc	49	155.27	19.43	149.68	160.85	100.00	199.00	
	SLE	49	158.78	24.17	151.83	165.72	100.00	210.00	
	SjS	48	153.33	20.31	147.44	159.23	110.00	190.00	
	Total	197	156.96	20.66	154.06	159.86	100.00	210.00	
TAD ergo	RA	51	88.04	12.08	84.64	91.44	57.00	115.00	0.527 0.664
	SSc	49	87.96	16.89	83.11	92.81	55.00	166.00	
	SLE	49	90.04	15.16	85.69	94.40	60.00	147.00	
	SjS	48	90.83	10.75	87.71	93.95	70.00	120.00	
	Total	197	89.20	13.88	87.25	91.15	55.00	166.00	
Puls ergo	RA	51	128.69	27.78	120.87	136.50	75.00	176.00	1.912 0.129
	SSc	48	136.98	22.80	130.36	143.60	65.00	204.00	
	SLE	49	139.53	25.01	132.35	146.71	70.00	188.00	
	SjS	48	137.63	22.37	131.13	144.12	88.00	176.00	
	Total	196	135.62	24.81	132.12	139.11	65.00	204.00	

Anova F test, ‡K-W test, sign p<0.05

Prosečna vrednost krvnog pritiska i pulsa u naporu nije bila statistički značajno različita, među grupama (tabela 55.) .

4.11.4 Poređenje pojave plućnog pritiska (SPDK) u miru i u naporu ukupno u grupama u odnosu na rezultat Stres-eho testa , koronarnu i karotidnu bolest

Analizom distribucije ispitanika u odnosu na vrednost SPDK ,reultat stres-eho testa ,pojavu koronarne i karotidne bolesti dobijeni su sledeći rezultati (tabela 56.):

Tabela 56. Distribucija ispitanika u odnosu na TR -SPDK u miru i u naporu

SPDK u miru i u naporu	Total		Stres-eho test				χ^2 sign
			Negativan		pozitivan		
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
TR u miru-Stres-eho							
Bez Plućne HTA	144	70.9 %	132	78.1 %	12	35.3 %	0.000***
Plućna HTA >2.8m/s	59	29.1 %	37	21.9 %	22	64.7 %	
Ukupno	203	100.0 %	169	83.3 %	34	16.7 %	
TR u naporu-Stres-eho							
Bez Plućne HTA	189	93.1 %	161	95.3 %	28	82.4 %	0.007**
Plućna HTA	14	6.9 %	8	4.7 %	6	17.6 %	
Ukupno	203	100.0 %	169	83.3 %	34	16.7 %	
SPDK u miru i u naporu	Total		Koronarna bolest				χ^2 sign
			Nema		Koronarna b.		
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
TR u miru-Koronarna bolest							
Bez Plućne HTA	144	70.9 %	137	74.1 %	7	38.9 %	0.002**
Plućna HTA >2.8m/s	59	29.1 %	48	25.9 %	11	61.1 %	
Ukupno	203	100.0 %	185	91.1 %	18	8.9 %	
TR u naporu-Koronarna bolest							
Bez Plućne HTA	189	93.1 %	174	94.1 %	15	83.3 %	0.087/ ns
Plućna HTA	14	6.9 %	11	5.9 %	3	16.7 %	
Ukupno	203	100.0 %	185	91.1 %	18	8.9 %	
SPDK u miru i u naporu	Total		Karotidna bolest				χ^2 sign
			Nema		Karotidna bol.		
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
TR u miru- Karotidna bolest							
Bez Plućne HTA	144	70.9 %	50	78.1 %	94	67.6 %	0.126/ns
Plućna HTA >2.8m/s	59	29.1 %	14	21.9 %	45	32.4 %	
Ukupno	203	100.0 %	64	31.5 %	139	68.5 %	
TR u naporu- Karotidna bolest							
Bez Plućne HTA	189	93.1 %	62	96.9 %	127	91.4 %	150/ ns
Plućna HTA	14	6.9 %	2	3.1 %	12	8.6 %	
Ukupno	203	100.0 %	64	31.5 %	139	68.5 %	

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Stres-eho test je bio pozitivan kod 34(16,7 %) ispitanika u ukupnom uzorku.Od tog broja TR , odnosno SPDK u miru iznad 2,8m/s imalo je 22 (64,7 %) ispitanika, odnosno značajno više u grupi sa pozitivnim nalazom, nego u grupi sa negativnim nalazom Stres-eho testa. Odnos šanse da ispitanici sa povišenim plućnim pritiskom u miru imaju pozitivan Stres-eho test je 6,5 puta viša, (OR=6,54) nego kod ispitanikasa normalnom brzinom SPDK u miru (tabela 56.).

TR u naporu (SPDK) imalo je 6 (17,6 %) ispitanika,odnosno značajno više nego u grupi sa negativnim nalazom Stres-eho testa .Odnos šanse da ispitanici sa povišenim plućnim pritiskom u naporu imaju pozitivan Stres-eho test je 4,3 puta viša, (OR=4,31) nego kod ispitanikasa normalnom brzinom SPDK u naporu.

Nalaz koronarne bolesti je bio pozitivan kod 18 (8,9 %) ispitanika u ukupnom uzorku. Od tog broja TR u miru , odnosno SPDK u miru iznad 2,8m/s imalo je 11 (61,1 %) ispitanika,odnosno značajno više nego u grupi bez koronarne bolesti.Odnos šanse da ispitanici sa plućnim pritiskom u miru imaju koronarnu bolest je 4,5 puta viša, (OR=4,49) nego kod ispitanikasa normalnom brzinom SPDK u miru.

TR u naporu (SPDK) imalo je 3 (16,7 %) ispitanika,odnosno više nego u grupi u grupi bez koronarne bolesti,bez značajnije razlike.Odnos šanse da ispitanici sa plućnim pritiskom u miru imaju koronarnu bolest je 3 puta viša, (OR=3,1), nego kod ispitanikasa normalnom brzinom SPDK u naporu.

Nalaz karotidne bolesti je bio pozitivan kod 139 (68,5 %) ispitanika u ukupnom uzorku. Od tog broja TR u miru , odnosno SPDK u miru iznad 2,8m/s imalo je 45 (32,4 %) ispitanika,odnosno više nego u grupi bez karotidne bolesti,bez značajnije razlike.Odnos šanse da ispitanici sa plućnim pritiskom u miru imaju karotidnu bolest je 1,7 puta viša (OR=1,71) nego kod ispitanikasa normalnom brzinom SPDK u miru.

TR u naporu (SPDK) imalo je 12(8,6 %) ispitanika,odnosno više nego u grupi u grupi bez karotidne bolesti,bez značajnije razlike.Odnos šanse da ispitanici sa plućnim pritiskom u miru imaju karotidnu bolest je blizu 3 puta viša(OR=2,93) nego kod ispitanika sa normalnom brzinom SPDK u naporu.

Poređenja izmerenih vrednosti odabranih parametara u miru i u naporu u grupama prikazana je u tabelama 57-61

Tabela 57. Poređenje odabranih parametara u miru i u naporu u ukupnom uzorku

Ukupno	T test	Sig
TAS u miru – TAS u naporu	-19.070	0.000
TAD u miru - TAD u naporu	-5.109	0.000
Puls u miru - Puls u naporu	-27.973	0.000
TAPSE u miru –TAPSE u naporu	-19.556	0.000
EF (%) u miru – EF (%)u naporu	-159.201	0.000
SPDK u miru – SPDK u naporu	-9.173	0.000
E m/s u miru – E m/sec u naporu	-18.745	0.000
Am/s u miru - A_ergo u naporu	-11.154	0.000
E/A u miru - E/A u naporu	-2.874	0.005
a'lat cm/s u miru - a_lat cm/s- u naporu	-36.188	0.000
E/e' lat u miru - E/e' u naporu	-2.297	0.023
e'lat cm/s - u miru - e'lat cm/s u naporu	-16.66	0.000

Student T test , $p < 0,01$

Sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, puls, TAPSE ,kao i EF i SPDK u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu u ukupnom uzorku ($p < 0,01$). Prosečna vrednost E talasa, A talasa i odnosa E/A E/e u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu u ukupnom uzorku, ($p < 0,05$). (tabela 57).

Tabela 58. Poređenje odabranih parametara u miru i u naporu u grupi sa reumatoidnim artritismom

Reumatoidni atritis	T test	Sig
TAS u miru – TAS u naporu	-10.533	0.000
TAD u miru - TAD u naporu	-2.930	0.050
Puls u miru - Puls u naporu	-12.379	0.000
TAPSE u miru –TAPSE u naporu	-9.703	0.000
EF (%) u miru – EF (%)u naporu	-83.923	0.000
SPDK u miru – SPDK u naporu	-7.606	0.000
E m/s u miru – E m/sec u naporu	-12.283	0.000
Am/s u miru - A_ergo u naporu	-8.275	0.000
E/A u miru - E/A u naporu	-3.459	0.001
e'sept m/s u miru - e'sept u naporu	-8.144	0.000
a'lat cm/s u miru - a_lat cm/s- u naporu	-19.272	0.000
E/e' lat u miru - E/e' u naporu	-1.269	0.210
e'lat cm/s - u miru - e'lat cm/s u naporu	11,046	0.000

Student T test , $p < 0,01$

Sistolni krvni pritisak, dijastoln ikrvni pritisak, puls, TAPSE ,kao i EF I SPDK u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu grupi sa

reumatoidnim artritisom, ($p < 0,05$). Prosečna vrednost E talasa, A talasa i odnosa E/A u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu grupi sa reumatoidnim artritisom ($p < 0,05$), osim vrednosti e' lateralno koja nije značajno različita (tabela 58.).

Tabela 59. Poređenje odabranih parametara u miru i u naporu u grupi sa sistemskom sklerozom

SSc	T test	Sig
TAS u miru – TAS u naporu	-8.400	0.000
TAD u miru - TAD u naporu	-2.014	0.050
Puls u miru - Puls u naporu	-13.091	0.000
TAPSE u miru –TAPSE u naporu	-9.678	0.000
EF (%) u miru – EF (%)u naporu	-64.971	0.000
SPDK u miru – SPDK u naporu	-5.732	0.000
E m/s u miru – E m/sec u naporu	-9.035	0.000
Am/s u miru - A_ergo u naporu	-5.443	0.000
E/A u miru - E/A u naporu	-1.368	0.178
e'sept m/s u miru - e'sept u naporu	-7.984	0.000
a'lat cm/s u miru - a_lat cm/s- u naporu	-15.857	0.000
E/e' lat u miru - E/e' u naporu	-0.740	0.463
e'lat cm/s - u miru - e'lat cm/s u naporu	-5,884	0.000

Student T test , $p < 0,01$

Sistolni krvni pritisak, dijastolnikrvni pritisak, puls, TAPSE ,kao i EF i SPDK u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu ($p < 0,05$) u grupi sa sistemskom sklerozom (tabela 59.). Prosečna vrednost E talasa, A talasa i odnosa u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu grupi sa reumatoidnim artritisom ,osim vrednosti odnosa E/A i vrednosti e' lateralno.

U tabeli 60. prikazane su testirane vrednosti za sistolni krvni pritisak, puls, TAPSE ,kao i EF i SPDK u miru su bile statistički značajno niže ($p < 0,01$) u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu grupi sa sistemskmi eritemskim lupusom . Dijastolni krvni pritisak nije dao značajniju razliku merenju u naporu u odnosu na vrednosti izmerene u mirovanju grupi sasistemskmi eritemskim lupusom . Odnos E/A kao E/e u nije dao značajniju razliku merenju u naporu u odnosu na vrednosti izmerene u mirovanju grupi sa sistemskmi eritemskim lupusom .

Tabela 60. Poređenje odabranih parametara u miru i u naporu u grupi sa sistemskim eritemskim Lupusom

SLE	T test	Sig
TAS u miru – TAS u naporu	-9.928	0.000
TAD u miru - TAD u naporu	-1.889	0.065/ns
Puls u miru - Puls u naporu	-16.956	0.000
TAPSE u miru –TAPSE u naporu	-9.167	0.000
EF (%) u miru – EF (%)u naporu	-79.421	0.000
SPDK u miru – SPDK u naporu	-3.508	0.002
E m/s u miru – E m/sec u naporu	-8.890	0.000
Am/s u miru - A_ergo u naporu	-3.606	0.001
E/A u miru - E/A u naporu	-1.836	0.073
e'sept m/s u miru - e'sept u naporu	-8.345	0.000
a'lat cm/s u miru - a_lat cm/s- u naporu	-19.942	0.000
E/e' lat u miru - E/e' u naporu	-1.406	0.166
e'lat cm/s - u miru - e'lat cm/s u naporu	-9,280	0.000

Student T test , p<0,01

Prosečna vrednost E talasa, A talasa,kao i e septalno,zatim i a lateralno ,kao i e lateralno u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu grupi sa sistemskim eritemskim lupusom.Odnos E/A kao E/e u nije dao značajniju razliku merenju u naporu u odnosu na vrednosti izmerene u mirovanju grupi sa sistemskim eritemskim lupusom (tabela 60.).

Tabela 61. Poređenje odabranih parametara u miru i u naporu u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

SS	T test	Sig
TAS u miru – TAS u naporu	-9.556	0.000
TAD u miru - TAD u naporu	-3.441	0.001
Puls u miru - Puls u naporu	-14.455	0.000
TAPSE u miru –TAPSE u naporu	-11.521	0.000
EF (%) u miru – EF (%)u naporu	-103.347	0.000
SPDK u miru – SPDK u naporu	-2.517	0.018
E m/s u miru – E m/sec u naporu	-7.817	0.000
Am/s u miru - A_ergo u naporu	-6.021	0.000
E/A u miru - E/A u naporu	-1.462	0.150
e'sept m/s u miru - e'sept u naporu	-10.613	0.000
a'lat cm/s u miru - a_lat cm/s- u naporu	-18.182	0.000
E/e' lat u miru - E/e' u naporu	-1.210	0.232
e'lat cm/s - u miru - e'lat cm/s u naporu	-8.670	0.000

Student T test , p<0,01

Sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, puls, TAPSE, kao i EF i SPDK u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu u grupi sa primarnim Sjogrenovim sindromom (tabela 61.)

Prosečna vrednost E talasa, A talasa, kao i e septalno, zatim e lateralno, a septalno u miru su bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pomenutih parametara merenih u naporu ($p < 0,01$), u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom, osim vrednosti e' lateralno.

4.12 Koronarna bolest

4.12.1 Koronarna bolest u ukupnom uzorku

Od 203 ispitanika bilo je 34 sa pozitivnim Stres-Eho testom, dvoje pacijenata je odustalo od koronarografije, dok je koronarografija rađena kod 32 ispitanika.

Od 32 ispitanika kojima je rađena koronarografija, dijagnostikovano je 18 (56,3 %) ispitanika sa koronarnom bolešću, dok koronarnu bolesti nije imalo je 14 (43,7 %) ispitanika, .

Rezultati testiranja dobijeni primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija), kao i određivanje RISC Scora, i Ca Scora u odnosu na koronarnu bolest prikazani su u tabeli 62. koja sledi.

Analizom rezultata stres-eho testa u odnosu na koronarnu bolesti dokazana je statistički značajna povezanost pozitivnog rezultata Sres –eho testa i koronarne bolesti, $p < 0,0001$. Analizom rezultata stres-eho testa u odnosu na koronarnu bolesti dokazana je statistički značajna povezanost pozitivnog rezultata Sres –eho testa i koronarne bolesti, $p < 0,0001$.

Analizom rezultata ESC Scora u odnosu na pojavu značajne koronarne bolesti nije dokazana je statistički značajnija povezanost rezultata koronarne bolesti i ESC skora, $p = 0,745$. Analizom primene koronarografije kod 32 ispitanika u odnosu na pojavu koronarne bolesti dokazana je statistički značajna povezanost primenjene koronarografije i dijagnostifikovanja koronarne bolesti, $p < 0,0001$.

Rezultati stres-eho testa su pokazali da postoji statistički značajna povezanost pozitivnog rezultata stres-eho testa i dokazane koronarne bolesti, $p < 0,0001$.

Tabela 62. Distribucija ispitanika prema koronarnoj bolesti i risk skorovima i dijagnostičkim metodama

		Total		BO		Koronarna bolest		x2, p sign
		broj	%	broj	%	broj	%	
STRES- EHO	Negativan	169	83.3 %	169	91.4 %	0	0.0 %	98.176 0.000***
	pozitivan	34	16.7 %	16	8.6 %	18	100.0 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
ESC SCORE	Nizak rizik	102	50.2 %	93	50.3 %	9	50.0 %	1.234 0.745
	Prosečan	49	24.1 %	44	23.8 %	5	27.8 %	
	Visok rizik	47	23.2 %	44	23.8 %	3	16.7 %	
	Veoma visok	5	2.5 %	4	2.2 %	1	5.6 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
Karatidna bolest	BO	64	31.5 %	62	33.5 %	2	11.1 %	3.814 0.051
	Karatidna bolest	139	68.5 %	123	66.5 %	16	88.9 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
Ca Score	Nizak rizik	74	36.5 %	74	40.0 %	0	0.0 %	20.085 0.000***
	Umeren rizik	89	43.8 %	81	43.8 %	8	44.4 %	
	Visok rizik	40	19.7 %	30	16.2 %	10	55.6 %	

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Stres ehokardiografija je veoma senzitivna metoda (100 %) za detekciju koronarne bolesti kod bolesnika sa hroničnim reumatskim oboljenjima jer nema lažno negativnih pacijenata. Međutim, pozitivni rezultati stres ehokardiografije nisu apsolutno specifični za koronarnu bolest (specifičnost 91,4 %) jer kod 8,6 % pacijenata lažno pozitivan stres ehokardiografski test ukazuje na koronarnu bolest koja je isključena koronarografijom. Ipak se može reći da stress ehokardiografija ima izvanrednu negativnu prediktivnu vrednost za koronarnu bolest od 100 %, dok je pozitivna prediktivna vrednost 52,9 % (tabela 63.).

Tabela 63. Stres-eho test u odnosu na pojavu koronarne bolesti

Index	Vrednost	SE	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	1.00	0.00	0.81	1.00
Specifičnost	0.91	0.02	0.86	0.95
Pozitivna prediktivna vrednost	0.53	0.09	0.35	0.70
Negativna prediktivna vrednost testa	1.00	0.00	0.98	1.00
Odds ratio (OR)	380.09	4.29	21.90	6598.11

Analizom rezultata ESC Scora u odnosu na pojavu značajne koronarne bolesti nije dokazana je statistički značajnija povezanost rezultata ESC skora i koronarne bolesti, $p=0,745$. Ako se uzme da pacijenti sa niskim i prosečnim ESC skorom ukazuju na odsustvo koronarne bolesti, a pacijenti sa visokim i veoma visokim skorom ukazuju na postojanje koronarne bolesti senzitivnost, specifičnost i prediktivne vrednosti ESC skora su prikazane u tabeli 65.

ESC skor pokazuje veoma nisku senzitivnost (22,2 %) i značajno bolju specifičnost (74,0 %) za koronarnu bolest.

Tabela 65. ESC-RISC score u odnosu na pojavu koronarne bolesti

Index	Vrednost	se	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	0.22	0.01	0.06	0.47
Specifičnost	0.74	0.03	0.67	0.80
Pozitivna prediktivna vrednost	0.07	0.03	0.03	0.17
Negativna prediktivna vrednost testa	0.91	0.02	0.89	0.93
Odds ratio (OR)	4.03	2.15	0.90	18.10

Pojava karotidne bolesti ima senzitivnost od 89 % kada se analizira pojava koronarne bolesti u odnosu na pojavu karotidne bolesti, snaga predikcije negativnih rezultata kada je u pitanju koronarna bolest u odnosu na izostanak karotidne bolesti iznosi 97 % .Odnos verovatnoće (OR) da će ispitanici sa koronarnom bolesti imati i karotidnu bolest , utvrđenu koronarografskim pregledom je 4 puta viša (tabela 65.).

Povećana debljina intime i medije na koronarnim arterijama predstavlja značajan prediktor uznapredovale ateroskleroze i postojanja koronarne bolesti. U našoj populaciji bolesnika sa hroničnim reumatološkim oboljenjima debljina intime i medije (IMT) je pokazala statistički značajnu povezanost sa koronarnom bolešću ($P= 0,05$). ovecana debljina intime i medije na koronarnim arterijama pokazuje visoku senzitivnost (88,9 %) i nisku specifičnost (33,5 %) za koronarnu bolest.

IMT ima visoku senzitivnost (89 %) i nisku specifičnost (34 %) u prepoznavanju koronarne bolesti. Samo 11 % bolesnika sa hroničnim reumatološkim oboljenjima i dokazanom koronarnom bolešću ima normalnu debljinu intime i medije na karotidnim arterijama (lažno

negativni), ali s druge strane postoji veliki broj 66 % bolesnika sa lažno pozitivnim rezultatima što čini ovu metodu neodgovarajućom za odlučivanje o potrebi za koronarografijom kao zlatnim standardom za detekciju koronarne bolesti. Zbog toga vrednost IMT u grupi bolesnika sa hroničnim reumatskim oboljenjima ima malu pozitivnu prediktivnu (12 %) i veliku negativnu prediktivnu vrednost (97 %) za koronarnu bolest.

Rezultati kalcijumskog skora su pokazali statistički značajnu povezanost sa dokazanom koronarnom bolešću ($P= 0,000$). Ako se uzme u obzir da nizak rizik kalcijumskog skora predstavlja negativan rezultat, a umereni i visoki rizik kalcijumskog skora pozitivan rezultat za koronarnu bolest detaljnija statistička analiza je prikazana u tabeli.

Umereni i visok kalcijumski skor predstavlja idealno senzitivnu metodu (senzitivnost 100 %) za detekciju koronarne bolesti jer nema koronarne bolesti kod bolesnik sa niskim kalcijumskim skorom. Međutim, specifičnost je daleko od idealne (40 %) jer 60 % bolesnika sa umeernim i visokim kalcijumskim skorom nema koronarnu bolest to jest lažno su pozitivni. Stoga je i negativna prediktivna vrednost idealna 100 %, ali je pozitivna prediktivna vrednost veoma mala (13,9 %).

Tabela 66. Ca skor-rizik za KVB u odnosu na pojavu karotidne bolesti

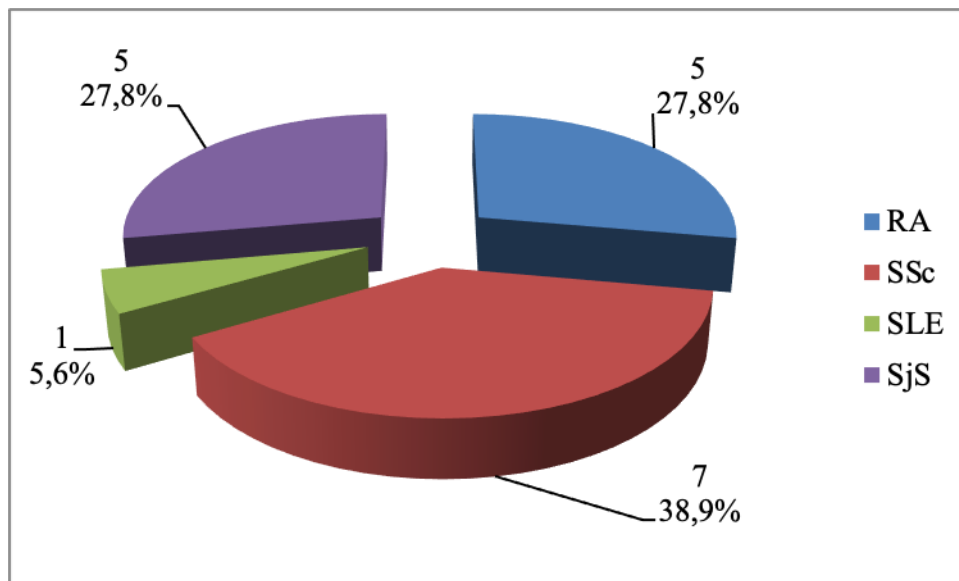
Index	Vrednost	SE	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	1.00	0.00	0.81	1.00
Specifičnost	0.40	0.04	0.33	0.47
Pozitivna prediktivna vrednost	0.14	0.03	0.13	0.15
Negativna prediktivna vrednost testa	1.00	0.00	/	/
Odds ratio (OR)	24.72	4.22	1.47	416.54

Odnos verovatnoće (OR) da će ispitanici sa Ca skorom iznad 1-umeren i visok rizik imati i koronarnu bolest , utvrđenu koronarografskim pregledom je 24 puta viša (tabela 66).

Analizom stepena rizika za KVB određenog visinom Ca skora u odnosu na koronarnu bolest bolest dokazana je statistički značajna povezanost umerenog i višeg stepena rizika za KVB i pojave koronarne bolesti , $p<0,0001$.

4.12.2 Koronarna bolest u grupama

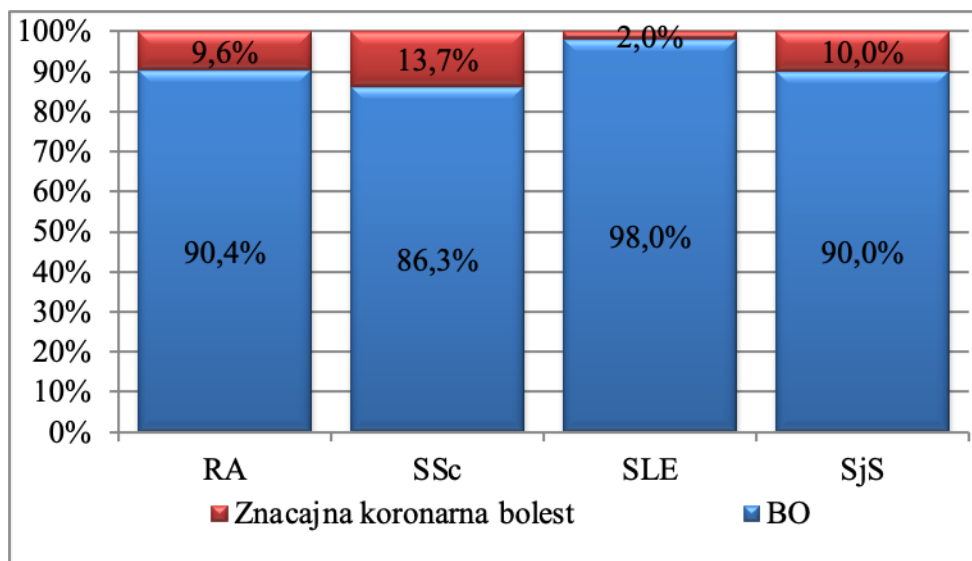
Najučestaliji su ispitanici sa koronarnom bolešću u sistemske skleroze grupi ,gde bilo je 7 (27,5 %) ispitanika što je više obolelih u odnosu na obolele u dtugim grupama,ali bez statistički značajnije razlike, $p=0,210$, (gafikon 40.).



Grafikon 40. Distribucija ispitanika sa koronarnom bolešću u grupama

Distribucija ispitanici sa koronarnom bolešću u grupama prikazana je u grafikonu 41. Zastupljenost ispitanika sa koronarnom bolešću se kreće od 2 % u grupi SLE do 13,7 u grupi SSc.

- U grupi sa sistemskom sklerozom odnos šanse za obolevanje od koronarne bolesti je 505 puta viša u grupi sa reumatoidnim artritismom ($OR=1,5$), $p=ns$,
- U grupi sa sistemskom sklerozom odnos šanse za obolevanje od koronarne bolesti je blizu 8 puta viša u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom ($OR=7,79$), $p<0,029$,
- U odnosu na grupu sa primarnim Sjögrenovim sindromom odnos šanse za obolevanje od koronarne bolesti je blizu 43 % viša u grupi sa sistemskom sklerozom ($OR=1,43$), $p=ns$.



Grafikon 41. Distribucija ispitanika prema koronarnoj bolesti u grupama

U grupi sa **reumatoidnim artritismom** je dokazana statistički značajnija povezanost pojave koronarne bolesti kod 5 (71,4 %) od ukupno 7 sa pozitivnim Stres-eho testom, $p < 0,001$, kao i kod koronarografije, $p < 0,001$, dok određivanje RISC Scora, i Ca Scora koji nisu dali značajnost. U okviru grupe sa RA bilo je 7 pozitivnih Stres-eho testova, a koronarografija je urađena kod svih pomenutih ispitanika. Koronarnu bolest imalo je 5 ispitanika.

U grupi sa **sistemskom skleozom** je dokazana statistički značajnija povezanost pojave koronarne bolesti kod ukupno 7 sa pozitivnim Stres-eho testom i, $p < 0,0001$ i kod koronarografije $p < 0,001$, kao i kod Ca Scora, $p < 0,029$ gde su ispitanici imali umeren i visok Ca skor i imali koronarnu bolest, koji dok određivanje RISC Scora, nisu dali značajnost. U okviru grupe sa SSc bilo je 14 pozitivnih Stres-eho testova, a koronarografija je urađena kod 13 ispitanika. Koronarnu bolest imalo je 7 ispitanika što čini 50 % od pozitivnih Stres-eho testova, a 53,8 % od urađenih koronarografija

U grupi sa **sistemski eritemskim lupusom** je koronarografija urađena kod 4 ispitanika. Koronarnu bolest imao je jedan ispitanik.

U grupi sa **primarnim Sjögrenovim sindromom** je dokazana statistički značajnija povezanost pojave koronarne bolesti kod 5 ispitanika od ukupno 8 sa pozitivnim Stres-echo testom, $p < 0,001$ i kod koronarografije $p < 0,001$, dok određivanje RISC Scora, i Ca Scora koji nisu dali značajnost. U okviru grupe sa SS bilo je 8 pozitivnih Stres-echo testova, a koronarografija je urađena kod svih 8 ispitanika. Koronarna bolest dijagnostikovana je kod 5 ispitanika.

4.12.3 Terapija autoimune bolesti i koronarna bolest

Od 203 ispitanika koronarnu bolest imalo je 18 ispitanika a distribucija u odnosu na terapiju za osnovnu bolest je bila sledeća (tabela 64):

Tabela 67. Terapija osnovne bolesti u odnosu na koronarnu bolest

	Total	%	BO		Koronarna bolest		χ^2 p sign.
			Broj	%	Broj	%	
Mono th	65	32.0 %	52	28.1 %	13	72.2 %	14.666 0.001
Simpt.Th	28	13.8 %	27	14.6 %	1	5.6 %	
Kombinovana	110	54.2 %	106	57.3 %	4	22.2 %	
Ukupno	203	100.0 %	185	91.1 %	18	8.9 %	

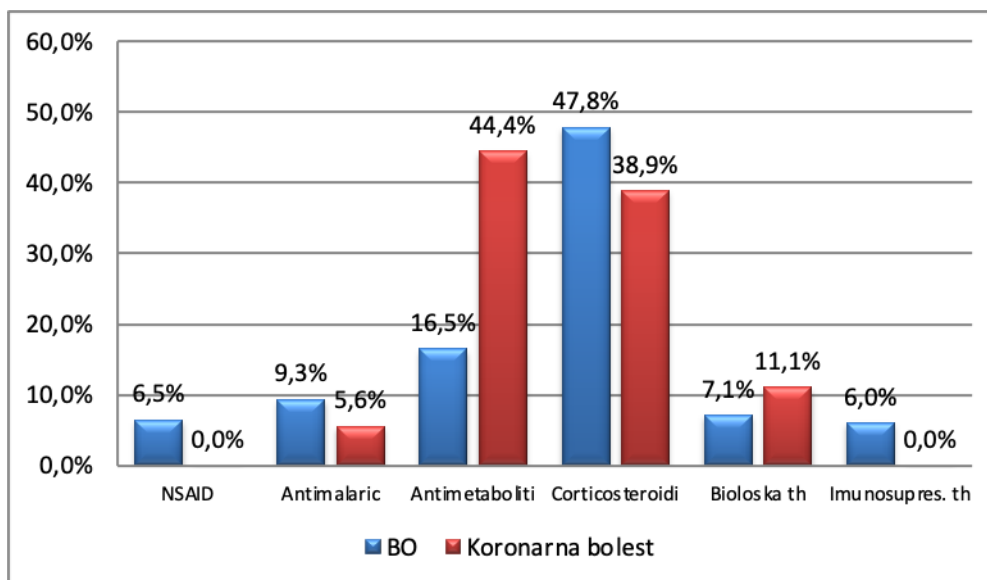
- koronarnu bolest imalo 4 (22,2 %) ispitanika sa kombinovanom terapijom, dok je značajno najviše, odnosno 13 (72,2 %) ispitanika imalo mono terapiju, a jedan (5,6 %) simptomatsku terapiju, $p < 0,001$, u odnosu na ispitanike koji nisu imali koronarnu bolest gde je sa kombinovanom terapijom bilo 106 (57,3 %), dok je 52 (28,1 %) ispitanika imalo mono terapiju bez koronarne bolesti, a simptomatsku terapiju imalo je 27 (14,6 %) (tabela 67.).

Pojava koronarne bolesti ima veću učestalost kod ispitanika koji se leče duže od 5 godina od autonomne sistemske bolesti sa koronarnom bolešću $p = ns$.

Ispitujući korelaciju terapije u odnosu na faktore rizika za KVB, kao i u odnosu na Ca score, RISC score, LVH, IMT, nije dokazana značajnija korelacija, osim kod pojave DM ($R = -0,176$, $p < 0,012$), kao i kod pojave koronarne bolesti ($R = -0,242$, $p < 0,001$).

Dokazana je značajna ***korelacija između monoterapije*** i DM, $p < 0,012$, kao i statistički značajna povezanost između ***monoterapije i koronarne bolesti***, $p < 0,001$.

Od 203 ispitanika koronarnu bolest imalo je 18 ispitanika, a distribucija ovih pacijenata u odnosu na vrstu terapije za osnovnu bolest koju su imali, je bila sledeća (grafikon 42):



Grafikon 42. Distribucija ispitanika prema vrsti terapije i značajnoj koronarnoj bolesti

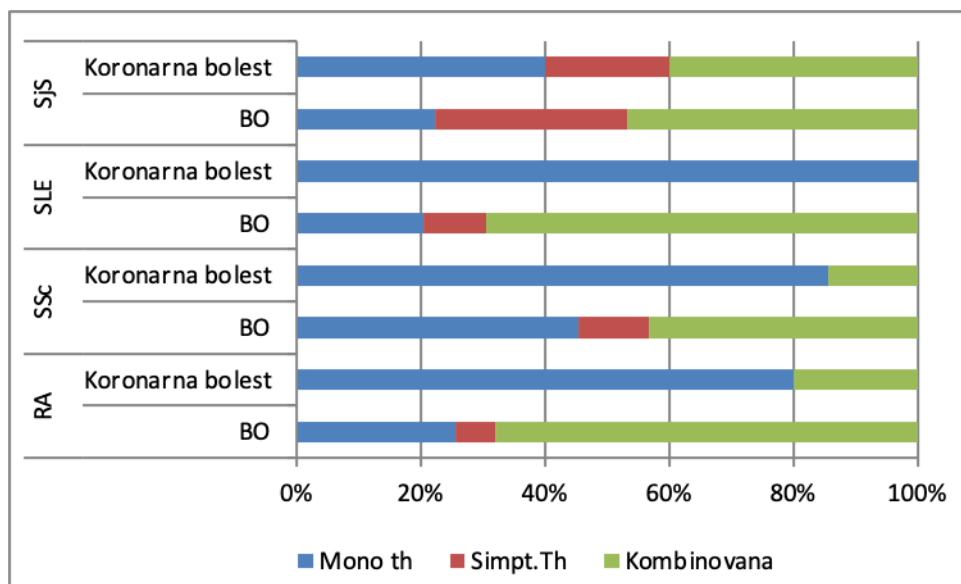
Od ukupnog broja ispitanika sa bez koronarne bolesti NSAID je primalo 12 (6,5 %) ispitanika, a antimetabolite je primalo 30 (16,5 %) , antimalarike 17 (9,3 %) , kortikosteroide je primalo 87(47,8 %), a biološku terapiju je primalo 13 (7,1 %) , a imunosupresivnu terapiju je primalo 11 (6 %) pacijent.

Od ukupnog broja ispitanika sa koronarnom bolešću kortikosteroide je primalo 7(38,9 %) ispitanika, a antimetabolite je primalo 8 (44,4 %) ispitanika, NSAID nije primao nijedan ispitanik, jedan (5,6 %) je primao antimalarike.

Od 18 ispitanika sa koronarnom biološku terapiju, i simptomatsku terapiju je primalo 2 (11,1 %) pacijent.

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti vrste terapije i to češće kortizona i antimetabolitika kod ispitanika sa koronarnom bolešću , $p < 0,05$, (grafikon 42).

Pojava koronarne bolesti i prikazana prema vrsti autonomne sistemske bolesti i vrsti terapije prikazana na grafikonu 43.



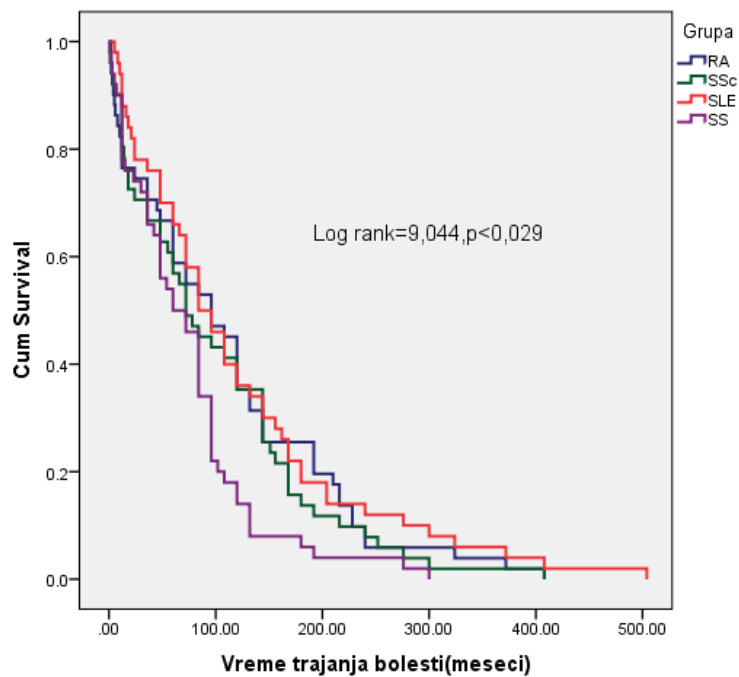
Grafikon 43. Distribucija ispitanika prema vrsti terapije i značajnoj koronarnoj bolesti

4.12.4 Praćenje ispitanika po grupama u odnosu na trajanje autoimune bolesti

Prosečno praćenje iznosilo je $115,78 \pm 103,02$ meseci praćenja sa u grupi sa reumatoidnim artritismom, u grupi sa SSc je bilo u proseku $100,16 \pm 90,60$ meseci praćenja . Prosečno praćenje iznosilo je $122,04 \pm 111,04$ meseci praćenja sa u grupi sa sistemski eritemskim lupusom , u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom je iznosilo u proseku $73,84 \pm 64,14$ meseci praćenja (tabela 68) .

Tabela 68. Prosečno vreme trajanja bolesti kod pacijenta prema grupama

	N	Prosek	SD	Medijana	95 % CI		Minimum	Maksimum
					Donja	Gornja		
RA	52	115.78	103.02	96.00	87.10	144.46	1.50	408.00
SSc	51	100.16	90.60	72.00	74.68	125.65	1.00	408.00
SLE	50	122.04	111.15	84.00	90.45	153.63	5.00	504.00
SjS	50	73.84	64.14	60.00	55.61	92.07	1.00	300.00
Total	203	103.07	95.13	84.00	89.90	116.23	1.00	504.00

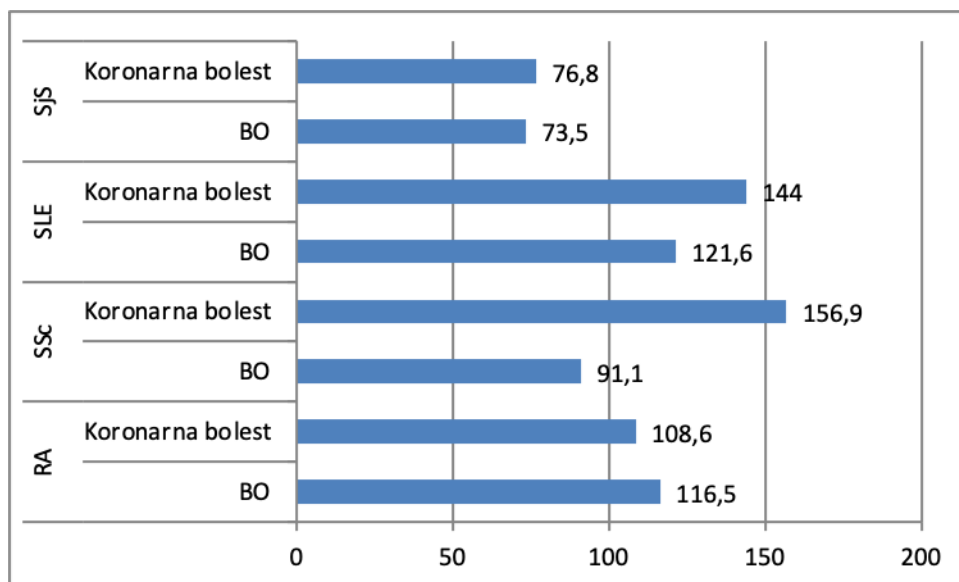


Grafikon 43. Kaplan-Meier kriva praćenja autoimune bolesti prema grupama

Dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika prema trajanju bolesti u grupama u odnosu na trajanje osnovne sistemske bolesti ,Log rank test=9,044, $p < 0,029$, značajno niža je verovatnoća praćenja kod pacijenata sa primarnim Sjögrenovim sindromom do 10 godina, (grafikon 43.)

4.12.5 Koronarna bolest u odnosu na vreme trajanja autoimune bolesti u grupama

Koronarna bolest je praćena u proseku $120,5 \pm 84,7$ meseci praćena osnovne sistemske bolesti . Praćenje ispitanika koji nisu imali koronarnu bolest u odnosu na praćenje ispitanika koji su imali koronarnu bolest prikazano je na grafikonu 44.

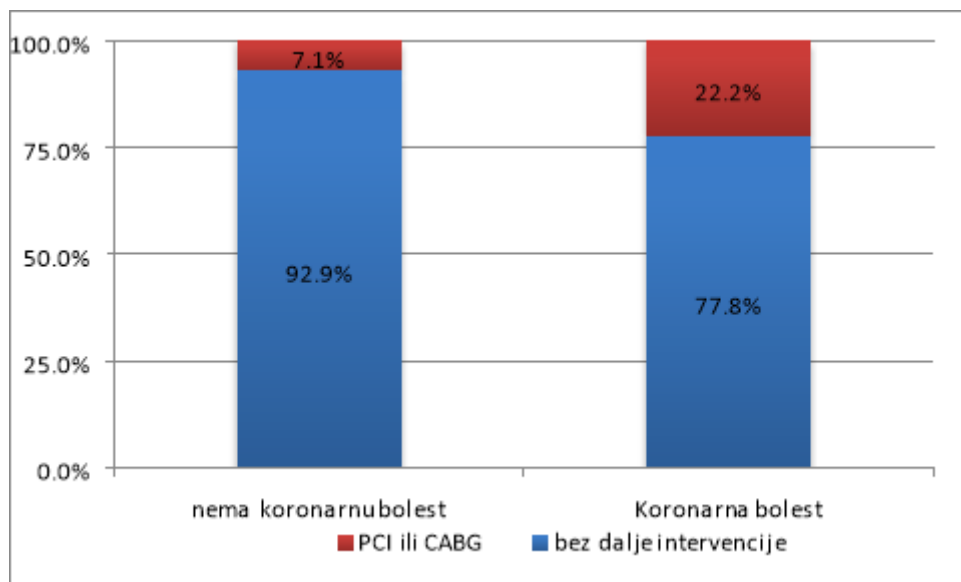


Grafikon 44 . Prosečno vreme pojave koronarne bolesti

4.12.6 Koronarna bolest i ishod u ukunom uzorku

Analizom ishoda u ukupnom uzorku zaključeno je da je od 32 ispitanika koji su podvrgnuti dijagnostičkoj metodi koronarografiji 18(56,25 %) imalo koronarnu bolest. Kod 5 (15,5 %) od 32 ispitanika ishod koronarografije je bila dalja intervencija (grafikon 45.) .

Od 18 ispitanika sa koronarnom bilo je 4 (22,2 %) koji su imali dalju intervenciju , dok je među ispitanicima bez koronarne bolesti bio jedan (7,14 %) sa PCI zbog komplikacija.

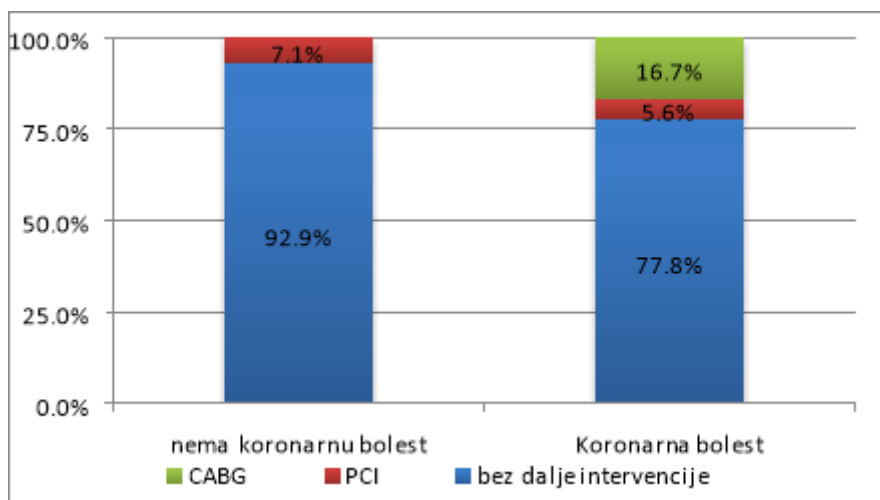


Grafikon 45 . Ishod koronarografije u odnosu na pojavu koronarne bolesti u ukupnom uzorku

Kod 3 ispitanika ,od ukupno 5 nakon koronarografije , je rađena hitna operacija aortokoronarnog premoštenja krvnog suda - CABG, a kod dva ispitanika je urađen PCI- perkutana koronarna intervencija (sa ili bez stentova), (grafikon 46.) .

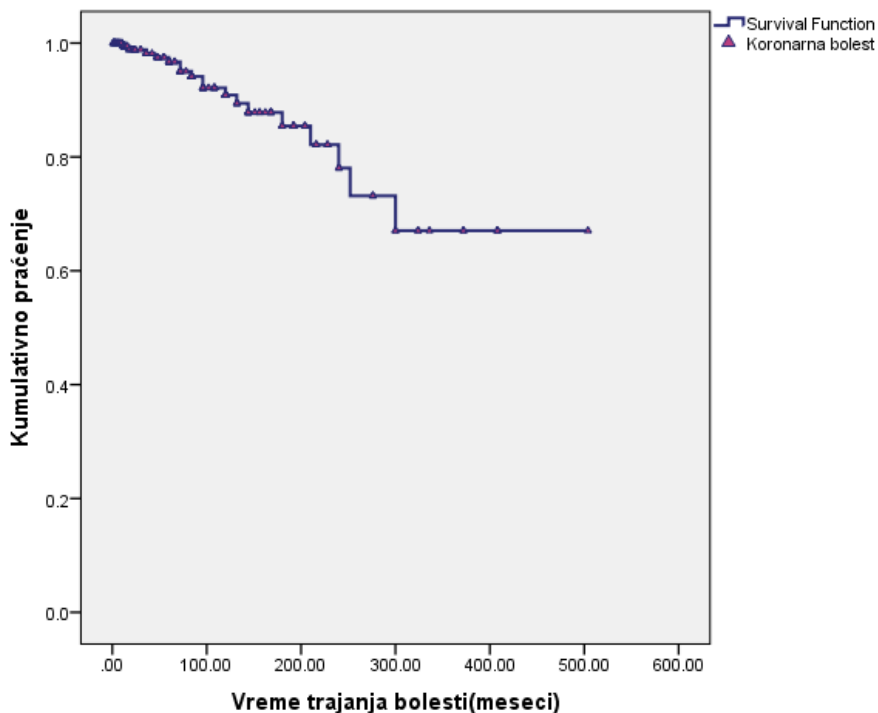
U odnosu na pojavu koronarne bolesti učešće je prikazano na grafikonu koju sledi:

- Od 18 ispitanika sa koronarnom bolešću bilo je 4 (22,2 %) koji su imali dalju intervenciju , i to jedan (5,6 %) pacijent je imao PCI, dok je 3 (16,7 %) pacijenta imalo CABG,
- među ispitanicima bez koronarne bolesti bio jedan (7,14 %) sa PCI zbog komplikacija.



Grafikon 46 . PC i CABG u odnosu na pojavu koronarne bolesti u ukupnom uzorku

Prosečno trajanje osnovne autoimune bolesti iznosilo je kod ispitanika bez pojave koronarne bolesti $101,37 \pm 96,12$ meseci praćenja sa 95 % CI(87,43-115,32). Prosečno trajanje osnovne autoimune bolesti kod ispitanika sa koronarnom bolešću bilo u proseku $120,5 \pm 84,73$ meseci praćenja sa 95 % CI(78,36-162,63).



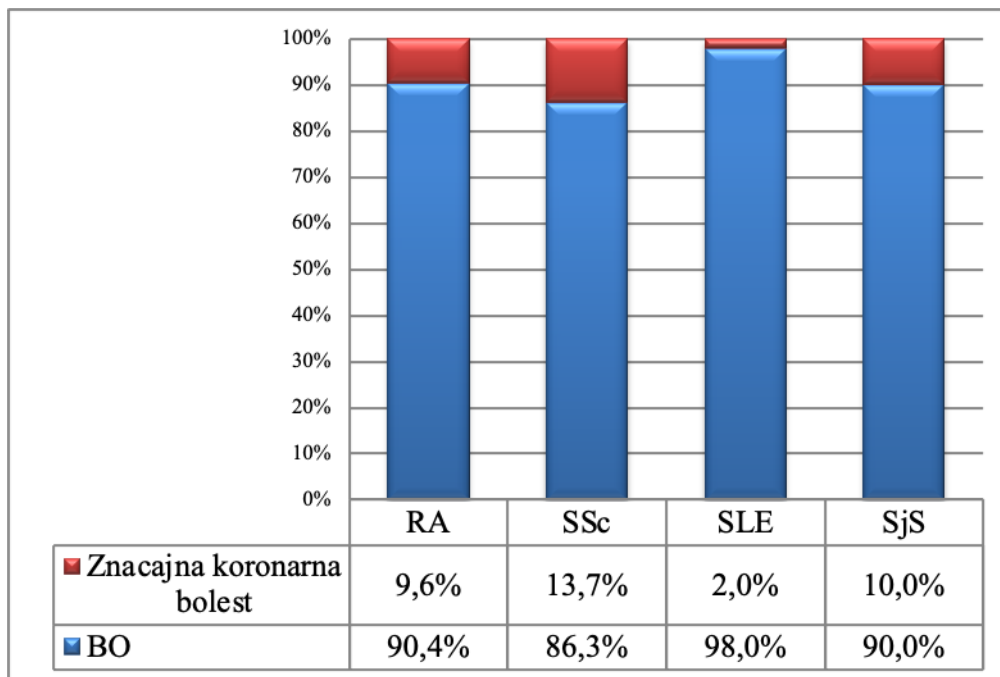
Grafikon 47. Kaplan Meier kriva pojava koronarne bolesti u odnosu na trajanje autoimune bolesti

Verovatnoća praćenja bolesti do pojave neželjenog događaja-koronarne bolesti iznosila je do kraja praćenja 89,4 %. Do godinu dana praćenja osnovne autoimune bolesti verovatnoća pojave koronarne bolesti iznosi 0,6 %, a verovatnoća praćenja ispitanika bez koronarne bolesti je 99,4 %.

Do 5 godina verovatnoća praćenja ovih ispitanika je 96,7 %, a do 10 godina 91 %. Do 20 godina trajanja bolesti verovatnoća pojave koronarne bolesti u ukupnom uzorku je 22 % (Grafikon 47.). Do 300 meseci, odnosno do kraja praćenja trajanja osnovne bolesti verovatnoća praćenja ispitanika u odnosu na pojavu koronarne bolesti je 67,1 %.

4.12.7 Koronarna bolest i ishod u grupama

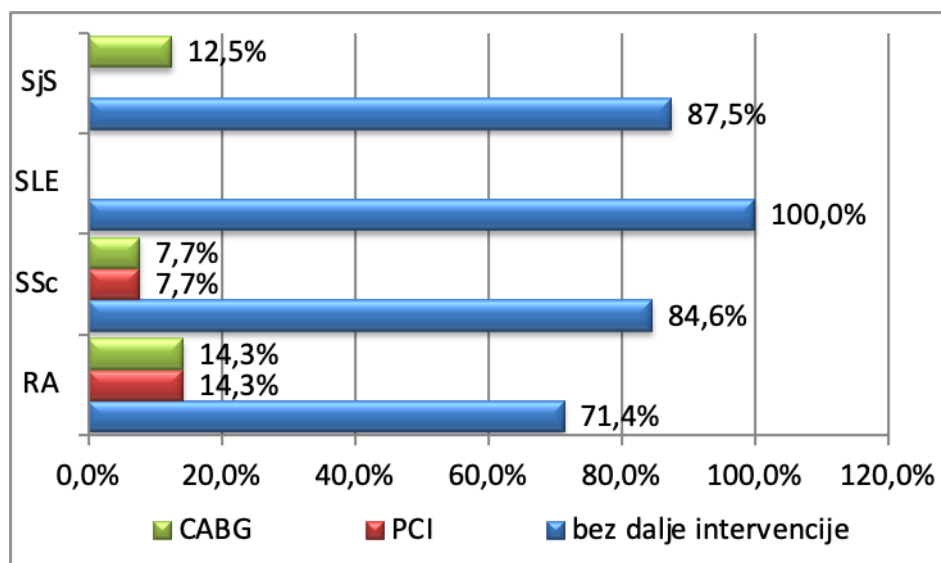
U okviru grupe sa RA od ukupno 52 ispitanika bilo je 7(13,4 %) pozitivnih Stres-eho testova, a koronarografija je urađena kod svih pomenutih ispitanika (grafikon 48.). Koronarnu bolest imalo je 5/7 ili 71,4 % ispitanika.



Grafikon 48. Pojava koronarne bolesti u odnosu na autoimune bolesti

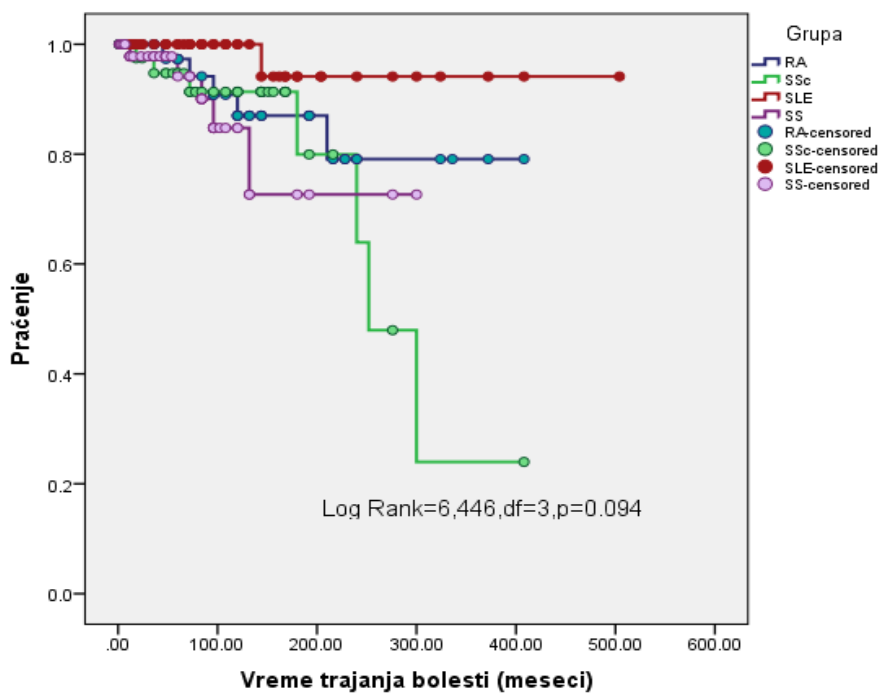
U grupi sa **reumatoidnim rtritisom** koronarnu bolest je imalo 5 ispitanika. U grupi sa **sistemskom skleozom** koronarnu bolest imalo je 7 ispitanika. U grupi sa **sistemskmi eritemskim lupusom** bilo je 5 pozitivnih Stres-eho testova, dok je koronarnu bolest imao jedan ispitanik .U grupi sa **primarnim Sjögrenovim sindromom.** bilo je 8 pozitivnih Stres-eho testova, dok je koronarnu bolest imalo je 5 ispitanika (grafikon 48.).

Kod 5 (15,5 %) od 32 ispitanika ishod koronarografije je bila dalja intrvencija. Od 18 ispitanika sa koronarnom bolešću bilo je 4 (22,2 %) koji su imali dalju intervenciju i to jedan u grupi RA sa CABG, u grupi sa Ssc po jedan pacijent sa PCI i jedan sa CABG i u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom je bio jedan ispitanik sa koronarnom bolešću i sa CABG . Među ispitanicima bez koronarne bolesti bio jedan (7,14 %) sa PCI zbog komplikacija i to u grupi sa reumatoidnim artritisom (grafikon 49.).



Grafikon 49. PC i CABG u odnosu na pojavu koronarne bolesti u grupama

Analizom trajanja autoimune bolesti u grupama i **pojave koronarne bolesti u grupama** dokazano je da je verovatnoća praćenja ispitanika tokom trajanja osnovne bolesti do pojave koronarne bolesti prikazano na K-M krivoj najkraće u grupi sa sistemskom sklerozom (grafikon 50.).



Grafikon 50. Kaplan Meier kriva pojave koronarne bolesti u odnosu na trajanje autoimune bolesti u grupama

Kod grupe RA verovatnoća praćenja do 400 meseci trajanja autoimune bolesti u odnosu na pojavu koronarne bolesti iznosila 87 %, a kod ispitanika iz grupe SSc verovatnoća praćenja do pojave koronarne bolesti 24 %.

Kod grupe sa SLE verovatnoća do kraja praćenja ,odnosno do 504 meseci, u odnosu na pojavu koronarne bolesti iznosila 94,1 %, a kod ispitanika iz grupe SjS verovatnoća praćenja je iznosila je do kraja praćenja 72,7 %. (Grafikon 50).

Neznačajno je veća verovatnoća praćenja osnovne sistemske bolesti kod ispitanika , sa SLE a bez pojave koronarne bolesti ,Log rank=6,5, p=0,092, u odnosu na druge 3 grupe.

Najmanja verovatnoća praćenja osnovne sistemske bolesti kod ispitanika , bez pojave koronarne bolesti je kod ispitanika sa sistemskom sklerozom (SSc).

4.13 Karotidna bolest

4.13.1 Karotidna bolest ukupno

Povezanost izmenjene IMT karotide u odnosu na rizikofaktore za KVB u ukupnom uzorku ,kao i unutar grupa opisani su pod tačkom 4.10, i tačkom 4.10.2

Prosečna debljina IMT kod ispitanika bez karotidne bolesti iznosila je $0,74 \pm 0,16$,dok je prosečna debljina IMT kod ispitanika sa karotidnom bolešću iznosila $1,42 \pm 0,64$.

Rezultati testiranja dobijeni primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija) ,kao i određivanje RISC Scora, i Ca Scora u odnosu na karotidnu bolest prikazani su u tabeli 69. koja sledi.

Tabela 69. Distribucija ispitanika prema karotidnoj bolesti i risk skorovima i dijagnostičkim metodama

		Total		BO		Karotidna bolest		x2
		broj	%	broj	%	broj	%	
Stres-eho	Negativan	169	83.3 %	59	92.2 %	110	79.1 %	5.353 0.021*
	Pozitivan	34	16.7 %	5	7.8 %	29	20.9 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
ESC SCORE	Nizak rizik	102	50.2 %	31	48.4 %	71	51.1 %	4.285 0.232
	Prosečan	49	24.1 %	14	21.9 %	35	25.2 %	
	Visok rizik	47	23.2 %	19	29.7 %	28	20.1 %	
	Veoma visok	5	2.5 %	0	0.0 %	5	3.6 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
Koronarna bolest	nema	185	91.1 %	62	96.9 %	123	88.5 %	3.814 0.051
	ima	18	8.9 %	2	3.1 %	16	11.5 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
Korona-rografija	ne	171	84.2 %	60	93.8 %	111	79.9 %	6.371 0.012*
	da	32	15.8 %	4	6.3 %	28	20.1 %	
		broj	%	broj	%	broj	%	x2
Ca score	Nizak	74	36.5 %	32	50.0 %	42	30.2 %	7.406 0.025*
	Umeren rizik	89	43.8 %	22	34.4 %	67	48.2 %	
	Visok rizik	40	19.7 %	10	15.6 %	30	21.6 %	

Signif, * p<0.05,** p<0.01,*** p<0.0001

Analizom rezultata stres-eho testa u odnosu na karotidnu bolest dokazana je statistički značajna povezanost pozitivnog rezultata Sres –eho testa i karotidne bolesti, p<0,021.

Tabela 70. Snaga Stres-eho testa u odnosu na pojavu karotidne bolesti

Index	Vrednost	SE	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	0.21	0.03	0.14	0.29
Specifičnost	0.92	0.03	0.83	0.97
Pozitivna prediktivna vrednost	0.85	0.06	0.69	0.95
Negativna prediktivna vrednost testa	0.35	0.04	0.28	0.43
Odds ratio (OR)	3.11	1.67	1.14	8.46

Stres-eho test ima, snaga predikcije negativnog rezultata Stres –eho testa u odnosu na izostanak karotidne bolesti iznosi 92 % .Odnos verovatnoće (OR) da će ispitanici sa pozitivnim Stres –eho

testom imati i karotidnu bolest, utvrđenu ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija je 3 puta viša (tabela 70.) .

Analizom rezultata ESC Scora u odnosu na karotidnu bolest nije dokazana je statistički značajnija povezanost rezultata karotidne bolesti i ESC skora, $p=0,232$, iako je zastupljenost ispitanika sa veoma visokim skorom imala ujedno i karotidnu bolest (ukupno pet ispitanika).

Tabela 71. Koronarna bolest u odnosu na pojavu karotidne bolesti

Index	Vrednost	SE	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	0.89	0.07	0.65	0.99
Specifičnost	0.34	0.03	0.27	0.41
Pozitivna prediktivna vrednost	0.12	0.03	0.07	0.18
Negativna prediktivna vrednost testa	0.97	0.02	0.89	1.00
Odds ratio (OR)	4.03	2.15	0.90	18.10

Pojava koronarne bolesti ima senzitivnost visoku senzitivnost (89 %) i nisku specifičnost (34 %) kada se analizira pojava koronarne bolesti u odnosu na pojavu karotidne bolesti, snaga predikcije negativnih rezultata kada je u pitanju koronarna bolest u odnosu na izostanak karotidne bolesti iznosi 97 % .Odnos verovatnoće (OR) da će ispitanici sa koronarnom bolesti imati i karotidnu bolest ,utvrđenu ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija je 4 puta viša, (tabela 71.)

Analizom primene koronaografije kod 32 ispitanika u odnosu na pojavu karotidne bolesti dokazana je statistički značajna povezanost primenjene koronarografije i pojave karotidne bolesti, $p<0,012$. (tabela 72.)

Tabela 72. Koronarografija i pojava karotidne bolesti

Index	Estimate	se	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	0.88	0.06	0.71	0.96
Specifičnost	0.35	0.04	0.28	0.43
Pozitivna prediktivna vrednost	0.20	0.03	0.14	0.28
Negativna prediktivna vrednost testa	0.94	0.03	0.85	0.98
Odds ratio (OR)	3.78	1.75	1.27	11.30

Koronarografija ima senzitivnost od 88 % kada se analizira sprovođenja ove dijagnostičke metode u odnosu na pojavu karotidne bolesti, snaga predikcije preduzete koronarografije u odnosu na izostanak karotidne bolesti iznosi 94 % .Odnos verovatnoće (OR) da će ispitanici sa

karotidnom bolešću ,utvrđenu ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija , imati i koronarografiju je skoro 4 puta viša, (tabela 72.) .

Analizom pojave koronarne bolesti u odnosu na karotidnu bolest test je na granici statističke značajnosti,p=0,0508, zastupljenost ispitanika sa koronarnom bolešću imala ujedno i karotidnu bolest (ukupno 16 ispitanika).

Tabela 73. Ca skor-rizik za KVB u odnosu na pojavu karotidne bolesti

Index	Vrednost	SE	Donja 95 % CI	Gornja 95 % CI
Senzitivnost	0.70	0.04	0.61	0.77
Specifičnost	0.50	0.06	0.37	0.63
Pozitivna prediktivna vrednost	0.75	0.04	0.67	0.82
Negativna prediktivna vrednost testa	0.43	0.06	0.32	0.55
Odds ratio (OR)	2.31	1.36	1.26	4.25

Umeren i visok rizik za KVB ima senzitivnost od 70 % u odnosu na pojavu karotidne bolesti, snaga predikcije pozitivnih rezultata kada je u pitanju Ca skor iznad 1 u odnosu na pojavu karotidne bolesti iznosi 75 % .Odnos verovatnoće (OR) da će ispitanici sa Ca skorom iznad 1-umeren i visok rizik imati i karotidnu bolest , utvrđenu ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija je 2,3 puta viša (tabela 72.) .

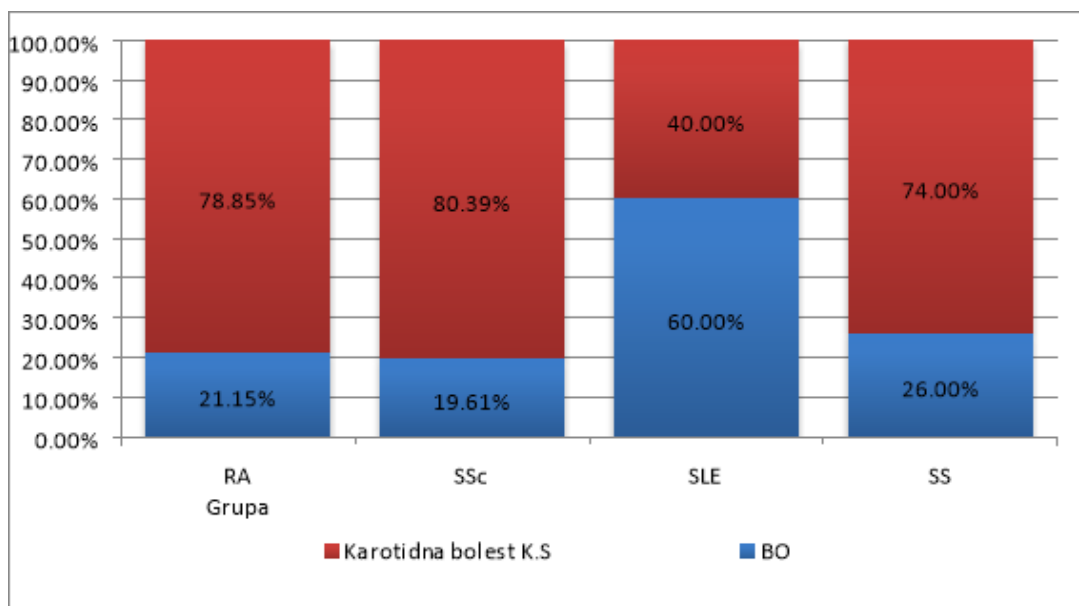
Analizom stepena rizika za KVB određenog visinom Ca skora u odnosu na karotidnu bolest dokazana je statistički značajna povezanost stepena rizika za KVB i pojave karotidne bolesti, p<0,025.

4.13.2 Karotidna bolest u grupama

U daljem tekstu biće opisano prisustvo karotidne bolesti u grupama, (grafikon 51),i povezanost sa dijagnostičkim metodama, rezultatom stres-eho testa i koronarografijom.

U grupi sa **reumatoidnim artritismom** nije dokazana statistički značajnija povezanost pojave karotidne bolesti kod 41 ispitanika i rezultata testiranja dobijeni primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija) ,kao i određivanje RISC Scora, i Ca Scora . U okviru

grupe sa RA bilo je 7 pozitivnih Stres-eho testova, a koronarografija je urađena kod svih pomenutih ispitanika. Karotidnu bolest imalo je 41 (78.85 %) ispitanika.



Grafikon 51 . Pojava karotidne bolesti u odnosu na autoimune bolesti

U grupi sa **sistemskom skleozom** nije dokazana statistički značajnija povezanost pojave karotidne bolesti kod takođe 41 ispitanika i rezultata testiranja dobijeni primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija) ,kao i određivanje RISC Scora, i Ca Scora . U okviru grupe sa SSc karotidnu bolest imalo je 41 (80,4 %) ispitanika, dok je koronarnu bolest imalo je 7 ispitanika.

U grupi sa **sistemski eritemskim lupusom** nije dokazana statistički značajnija povezanost pojave karotidne bolesti kod 20 ispitanika i rezultata testiranja dobijeni primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija) ,kao i određivanje RISC Scora, i Ca Scora . U okviru grupe sa SLE bilo je 5 pozitivnih Stres-eho testova, a karotidnu bolest imalo je 20 (40 %) ispitanika, dok je koronarnu bolest imao jedan ispitanik .

U grupi sa **primarnim Sjögrenovim sindromom** nije dokazana statistički značajnija povezanost pojave karotidne bolesti kod 37 ispitanika i rezultata testiranja dobijeni primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda (ultrazvučni pregled karotidnih arterija, stres-ehokardiografski test i CT-angiografija) ,kao i određivanje RISC Scora, i Ca Scora . U

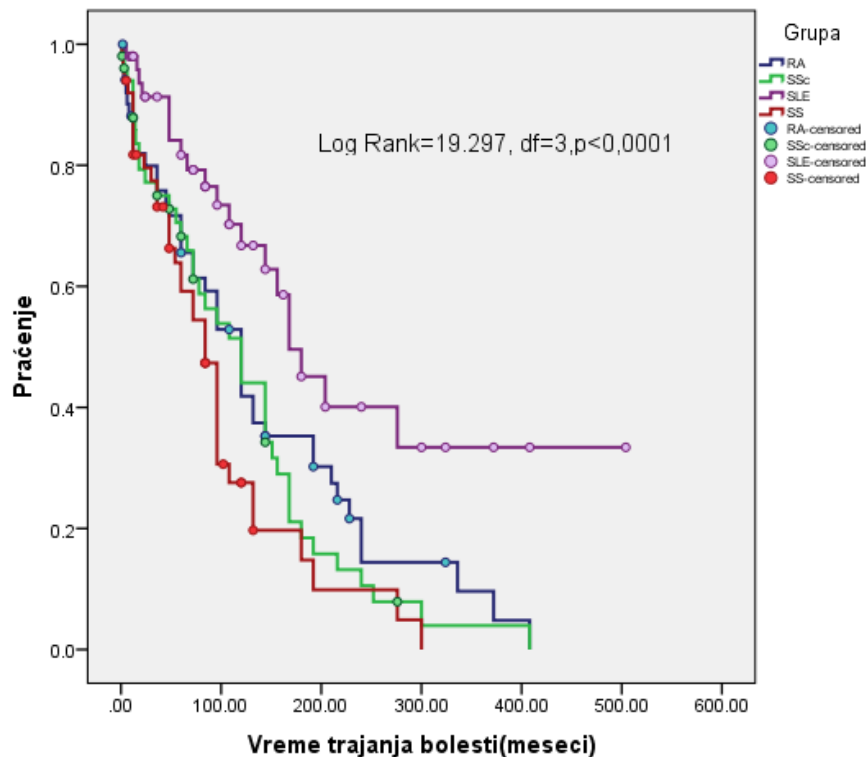
okviru grupe sa SS bilo je 8 pozitivnih Stres-eho testova, a a karotidnu bolest imalo je 37 (74 %) ispitanika, dok je koronarnu bolest imalo je 5 ispitanika.

4.13.3 Karotidna bolest u odnosu na terapiju i na vreme trajanja bolesti u grupama

Od 139 ispitanika sa karotidnom bolešću mono terapiju je primalo 46 (33,1 %) pacijenata, simptomatsku terapiju je primalo 19(13.7 %) , a kombinovanu terapiju je primalo 74 (53.2 %) pacijenata . Nije dokazana razlika u osnovnoj terapiji među pacijentima sa i bez karotidne bolesti.

Nije dokazana značajnija statistička razlika u odnosu na terapiju za osnovnu bolest i karotidnu bolest ,kao ni u odnosu na Ca Scor do i preko 99.

Kod grupe RA verovatnoća praćenja je do 120 meseci u odnosu na pojavu karotidne bolesti iznosila 52,9 %, a kod ispitanika iz grupe SSc verovatnoća praćenja je iznosila je do 120meseci trajanja bolesi 44,1 %. (Grafikon). Kod grupe sa SLE verovatnoća praćenja je do meseci u odnosu na pojavu karotidne bolesti iznosila 66,7 %, a kod ispitanika iz grupe SS verovatnoća praćenja je iznosila je do 120 meseci trajanja bolesti 27,6 %. (Grafikon 52).



Grafikon 52 . Kaplan-Meier kriva trajanja praćenja karotidne bolesti u grupama

Statistički je značajno viša verovatnoća praćenja osnovne bolesti kod grupe sa SLE u odnosu na ostale grupeformiraneeu odnosu na autoimunu bolest ,Log rank=19,297, p<0,0001.

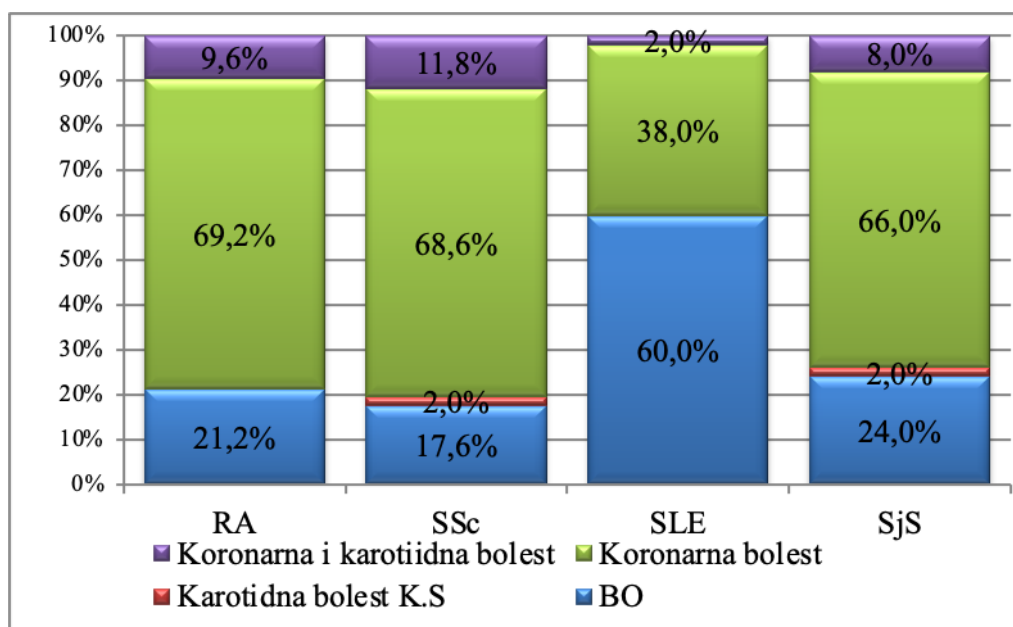
4.14 Koronarna i karotidna bolest ukupno i u grupama

Analizom pojave koronarne i /ili karotidne bolesti kod pacijenata u ukupnom uzorku, kao i u odnosu na njihovu osnovnu bolest zaključeno je sledeće:

- Bez koronarne i/ili karotidne bolesti bilo je 30,5 % ispitanika
- Od 18 ispitanika sa koronarnom bolešću bilo je 2(1 %) koji nisu imali i karotidnu bolest
- Samo karotidnu bolest imalo je 123 (60,6 %) ispitanika
- Udružene koronarnu i karotidnu bolest imalo je 16 (7,9 %) ispitanika

Na grafikonu 53. koji sledi prikazan je odnos obolevanja od koronarne i karotidne bolesti unutar grupa.

Statistički značajno najviša zastupljenost ispitanika bez koronarne i/ili karotidne bolesti je u grupi sa sistemski eritemskim lupusom njih 30(60 %), dok je najmanja zastupljenost ispitanika bez koronarne i/ili karotidne bolesti je u grupi sa sistemskom sklerozom i to 9 (17,6 %) ispitanika.



Grafikon 53. Distribucija ispitanika sa koronarnom i karotidnom bolešću u grupama

Statistički značajno najviša zastupljenost ispitanika sa karotidnom bolesti je u grupi sa RA I to njih 36 (69,2 %), dok je najmanja zastupljenost ispitanika sa karotidnom bolesti je u grupi sa sistemskom lupusom i to 19 (38 %) ispitanika.

Najviša zastupljenost ispitanika sa kombinacijom obe bolesti je u grupi sa sistemskom sklerozomi to ukupno 6 (11,8 %) ispitanika , dok je najmanja zastupljenost ispitanika sa kombinacijom obe bolesti je u grupi sa sistemskom lupusom i to samo jedan (2 %) ispitanik.

U odnosu na pojavu kombinacije obe bolesti i koronarne i karotidne kod ispitanika u ukupnom uzorku biće ispitani prediktori .

4.15 Prediktori pojave koronarne bolesti

4.15.1 Prediktori koronarne bolesti u ukupnom uzorku

Odabrani potencijalni prediktori pojave koronarne bolesti u ukupnom uzorku analizirani su u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. **Stres-eho test i menopauza** nisu uključeni u prediktorsku analizu jer su sve ispitanice u menopauzi, odnosno svi ispitanici koji su imali koronarnu bolest imali pozitivan stres-eho test .U okviru senzitivnosti rezultata Stres-eho testa uključena je TR u miru i TR u naporu, kao i EF u miru i EF naporu prikazani su u tabeli 74.

Kao pojedinačni prediktori za pojavu koronarne bolesti **u ukupnom uzorku** se izdvojili anemija, zatim upotreba diuretika, ishod , E/e mean > 14 m/sec, kao i trikuspidna regurgitacija u miru, Ca score iznad 99 , IMT veći od 0,9 i antimetabolici kao terapija za autoimunu sistemsku bolest .

1. Pojava anemije je prediktor za pojavu koronarne bolesti ,OR=5,09, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 5 puta u ukupnom uzorku,
2. Upotreba diuretika je prediktor koronarne bolesti ,OR=5,00, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 5 puta u ukupnom uzorku
3. Ishod (PCI/CABG) ,OR=52,57, je u prediktorskoj vezi sa koronarnom bolesti ,
4. E/e mean iznad 14 , OR=5,59, kao i TR u miru OR=4,49 , zatim IMK iznad 0,9 za OR=4,03 su univarijantni prediktori za pojavu koronarne bolesti, i svaki od navedenih prediktora povećava šansu za koronarnu bolest,
5. EF do 50 % u naporu je prediktor koronarne bolesti ,OR=0,072, što povećava mogućnost za pojavu koronarne bolesti 13,8 puta u ukupnom uzorku

Tabela 74. Analiza prediktora koronarne bolesti u ukupnom uzorku

Prediktori	Univarijantna				Multivarijantna			
	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC	0.82	0.730	0.26	2.60				
Pol m/z	0.67	0.558	0.18	2.52				
Dob do 45 preko 45	2.41	0.403	0.31	19.00				
Uhranjenost -podhranjeni	0.23	0.055	0.05	1.03	0.18	0.065	0.030	1.114
Pušenje	0.95	0.927	0.35	2.57				
Holesterol	2.46	0.081	0.89	6.78				
Hipertenzija	2.41	0.107	0.84	7.19				
Dijabetes mellitus	1.24	0.790	0.26	5.83				
Hereditet	1.89	0.208	0.70	5.09				
Anemija	5.09	0.028	1.19	21.71				
ACEI/ARB	2.20	0.113	0.83	5.85				
Statin	2.58	0.078	0.90	7.42				
Beta blokatori	1.20	0.714	0.45	3.18				
Diuretik	5.00	0.002	1.84	13.55	6.66	0.004	1.843	24.07
Blokatori Ca kanala	1.82	0.244	0.67	4.95				
LAINDEX1	2.66	0.393	0.28	25.18				
LVH	1.22	0.763	0.33	4.52				
E/e mean > 14 m/sec	5.59	0.009	1.53	20.45	4.16	0.074	0.871	19.88
EF u miru <=50 %	0.18	0.055	0.030	1.040				
TR u miru	4.49	0.003	1.64	12.23	3.99	0.033	1.116	14.29
TR u naporu	3.16	0.100	0.79	12.59				
EF u naporu <=50 %	0.072	0.012	0.009	0.555				
Ca Score >99	2.03	0.000	1.42	2.90	3.23	0.067	0.922	11.33
IMT > 0,9	4.03	0.069	0.90	18.10				
Kortizoni	0.72	0.510	0.266	1.930				
Antimetabolici	4.133	0.006	1.508	11.332	4.63	0.025	1.217	17.64
Bioloska th.	1.654	0.531	0.343	7.984				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	1.98	0.211	0.68	5.78				

6. TR u naporu (OR=3,16), statini, uhranjenost , i povišen kolesterol su imali signifikantnost do 0,100 i kao takvi su uključeni u LRA,

7. Ca scor iznad 99je prediktor koronarne bolesti ,OR=2,03, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 2 puta u ukupnom uzorku,

8. IMT iznad 0,9, OR=4,03, je prediktor koronarne bolesti što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 4 puta u ukupnom uzorku,
9. Terapija antimetaboličima za autoimunu bolest OR=4,13, je prediktor koronarne bolesti što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 4,3 puta u ukupnom uzorku.

U multivarijantnu analizu definisanja prediktor za pojavu koronarne bolesti u ukupnom uzorku su zbog mogućeg varijabiliteta uključene i sledeće varijable (koje su imale $p < 0,1$), i to uhranjenost, holesterol, hipertenzija, upotreba statina, EF u miru $\leq 50\%$, TR u naporu IMT više od 0.9.

Kao udruženi prediktori za koronarnu bolest su se izdvojili upotreba diuretika ($p < 0,004$), TR u miru ($p < 0,033$), aod terapije za osnovnu bolest antimetaboličima ($p < 0,025$).

4.15.2 Prediktori koronarne bolesti u grupi sa reumatoidnim artritisom

U univarijantnu analizu potencijalnih prediktora u grupi ispitanika sa reumatoidnim artritisom nisu uključeni sledeći parametri/varijable (tabela 75):

- Stres-echo test, menopauza (sve ispitanice sa koronarnom bolešću su bile u menopauzi), EF u miru jer su svi ispitanici imali EF u miru iznad 50%, TR u naporu jer nije bilo ispitanika sa koronarnom bolešću i plućnom HTA, kao ni IMT jer su svi ispitanici grupi sa reumatoidnim artritisom sa koronarnom bolešću imale IMT preko 0,9 odnosno karotidnu bolest, kao i ishod zbog nedovoljnog broja bolesnika.

Kao pojedinačni prediktori za pojavu koronarne bolesti u grupi sa reumatoidnim artritisom su se izdvojili upotreba B blokatora, a u analizu čebiti uključeni i LA Index- $p < 0,100$, terapija autoimune bolesti i Ca score i ishod sa $p < 0,100$.

1. Upotreba B blokatora je prediktor koronarne bolesti, OR=16,12, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 16 puta u grupi sa reumatoidnim artritisom
2. Ca score i terapija autoimune bolesti su imali signifikantnost do 0,100 i kao takvi su uključeni u LRA,
3. LA Index ($p < 0,1$), kao uticajna varijabla prediktorske snage kao pojedinačni prediktor.

Tabela 75. Analiza prediktora koronarne bolesti u grupi sa reumatoidnim artritismom

Prediktori	Univarijantna				Multivarijantna			
	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
RISC	0.93	0.947	0.09	9.23				
Pol m/z	0.82	0.867	0.08	8.35				
Dob do 45 preko 45	0.27	0.305	0.02	3.27				
Uhranjenost -podhranjeni	0.00	0.998	0.00	1.00				
Pušenje	2.65	0.312	0.40	17.44				
Holesterol	0.00	0.999	0.00	1.00				
Hipertenzija	4.54	0.190	0.47	43.77				
Dijabetes mellitus	1.71	0.656	0.16	17.96				
Hereditet	2.02	0.462	0.31	13.27				
Anemija	5.62	0.194	0.41	76.43				
ACEI/ARB	2.65	0.312	0.40	17.44				
Statin	0.00	0.999	0.00	1.00				
Beta blokatori	0.98	0.985	0.15	6.45				
Diueretik	3.25	0.235	0.47	22.71				
Blokatori Ca kanala	16.12	0.008	2.05	126.74				
Terapija KVO ne/da	1.76	0.171	0.78	3.97				
LAINDEX1	11.50	0.099	0.60	220.62	5.000	0.299	0.240	7104.1
LVH	0.00	0.999	0.00	1.00				
E/e mean > 14 m/sec	0.00	0.999	0.00	1.00				
EF u naporu <=50 %	0.00	1.000	0.000	1.000				
Trikuspidna regurgitacija u miru	1.57	0.640	0.24	10.46				
Ca Score >99	1.85	0.064	0.96	3.57	7.750	0.077	0.789	75.22
Kortizoni	0.410	0.441	0.046	4.273				
Antimetabolici	2.025	0.462	0.309	2.450				
Biološkath.	2.182	0.424	0.322	14.768				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	2.96	0.348	0.31	28.57				

Kao udruženi prediktori za koronarnu bolest u grupi sa reumatoidnim artritismom nije se se izdvojila vrednost Ca skor iznad 99 ($p<0,077$) ,niti LA Index ,niti terapija. Analiza nekih grupa primenjenih lekova nije dala značajniju povezanost sa koronarnom bolešću grupi sa RA..

4.15.3 Prediktori koronarne bolesti u grupi sa sistemskom sklerozom

U univarijantnu analizu potencijalnih prediktora u grupi ispitanika sa sistemskom sklerozom (tabela 76) nisu uključeni sledeći parametri/varijable :

- Starost –svi su stariji od 45 godina , menopauza (sve ispitanice sa koronarnom bolešću su bile u menopauzi) , ishod zbog nedovoljnog broja bolesnika , kao ni bioloska terapija za osnovnu bolest , jer su svi ispitanici sa koronarnom bolešću uzimali drugu vrstu terapije u grupi sa **sasistemskom sklerozom**

Kao pojedinačni prediktori za pojavu koronarne bolesti **u grupi sasistemskom sklerozom** su se izdvojili anemija,zatim Ca scor preko 99, EF u miru do 50 % , kao i terapija osnovne bolesti antimetabolicima , dok su E/e mean> 14 m/sec, kao i pojava i trikuspidne regurgitacije uključeni u multivarijantnu sapispod 0.100.

1. Pojava anemije je prediktor za pojavu koronarne bolesti ,OR=17.2, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 17 puta u grupi sa sistemskom sklerozom,
2. E/e mean iznad 14 , OR=5.47,kao i TR u miru OR=5.36 , svaka od navedenih mera povećava šansu za koronarnu bolest,ali bez značajnosti
3. EF u miru <= 50 % , OR=0.058,povećava šansu za koronarnu bolest, 17 puta,
4. Antimetabolici , OR=5.50, povećava šansu za koronarnu bolest, blizu 9 puta,
5. TR u naporu (OR=3,16) , statini, uhranjenost, holesterol terapija KVO su imali signifikantnost do 0,100 i kao takvi su uključeni u LRA,
6. Ca scor iznad 99 nije prediktor koronarne bolesti ,OR=4.00, ali visina CS iznad 99 jedinica povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 4 puta u grupi sasistemskom sklerozom.

Kao udruženi prediktori za koronarnu bolest u grupi sa sistemskom sklerozom se nije izdvojio niti jedan pojedinačni prediktor.

Tabela 76. Analiza prediktora koronarne bolesti u grupi sa sistemskom sklerozom

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC	1.56	0.630	0.26	9.37				
Pol m/z	1.14	0.913	0.12	10.94				
Uhranjenost -podhranjeni	0.00	0.999	0.00	1.00				
Pušenje	1.19	0.832	0.24	5.99				
Holesterol	5.47	0.099	0.73	41.03	/	0.996	/	/
Hipertenzija	1.33	0.726	0.27	6.67				
Dijabetes mellitus	0.00	0.999	0.00	1.00				
Hereditet	1.31	0.742	0.26	6.62				
Anemija	17.20	0.030	1.31	225.38				
ACEI/ARB	1.56	0.630	0.26	9.37				
Statin	1.14	0.913	0.12	10.94				
Beta blokatori	2.250	0.334	0.43	11.65				
Diuretik	0.29	0.154	0.05	1.60				
Blokatori Ca kanala	0.00	0.999	0.00	1.00				
Terapija KVO ne/da	1.19	0.832	0.24	5.99				
LAINDEX1	0.00	1.000	0.00	1.00				
LVH	0.65	0.704	0.07	6.089				
E/e mean > 14 m/sec	5.47	0.099	0.73	41.03	/	0.998	/	/
EF u miru <=50 %	0.058	0.030	0.00	0.762	/	0.997	/	/
EF u naporu <=50 %	0.093	0.115	0.00	1.786				
TR u miru	5.36	0.061	0.92	31.08				
TR u naporu	7.50	0.030	1,22	46.10	/	0.996	/	/
Ca Score >99	4.00	0.099	0.77	20.72	/	0.997	/	/
IMT > 0,9	1.54	0.704	0.16	14.49				
Kortizoni	0.70	0.690	0.12	4.033				
Antimetabolici	8.50	0.019	1.42	50.655	/	0.996	/	/
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	2.08	0.409	0.36	11.92				

4.15.4 Prediktori koronaarne bolesti u grupi sa sistemskim eritemskim Lupusom

U grupi sa sistemskim eritemskim lupusom je samo jedna pacijentkinja sa koronarnom bolešću. Starija je od 45 godina, u menopauzi, bez dalje intervencije nakon koronarografijena monoterapiji za autoimunu bolest. Pacijentkinja ima i karotidnu bolest, a Ca score ove pacijentkinje je u grupi veoma tezak rizik.

4.15.5 Prediktori koronaarne bolesti u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

U univarijantnu analizu potencijalnih prediktora u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom (tabela 77.) nisu uključeni sledeći parametri/varijable :

- Starost – svi su stariji od 45 godina , menopauza (sve ispitanice sa koronarnom bolešću su bile u menopauzi) , ishodi i LVH zbog nedovoljnog broja bolesnika , TR u naporu jer svi pacijenti imaju EF u naporu iznad 50 % , kao ni biološka , antimetabolička terapija za osnovnu bolest jer su svi ispitanici sa koronarnom bolešću uzimali drugu vrstu terapije u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

Kao pojedinačni prediktori za pojavu koronarne bolesti **u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom** su se izdvojili povišen holesterol , zatim statini, diuretici , -kao terapija za KVB.

1. Povišen holesterol je prediktor za pojavu koronarne bolesti , OR=16, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 16 puta u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom,
2. Terapija statinima , OR=18.5, čija upotreba potvrđuje veću šansu za koronarnu bolest statistički značajno kao univarijantni prediktor,
3. Terapija diureticima OR=12. povećavaju šansu za koronarnu bolest statistički značajno kao univarijantni prediktor,

Tabela 77 . Analiza potencijalnih prediktorakoronarne bolesti u grupi primarnim Sjögrenovim sindromom

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC	0.88	0.909	0.09	8.74				
Pol m/z	0.09	0.112	0.00	1.75				
Stres-eho test	0.44	0.317	0.09	2.17				
Uhranjenost -podhranjeni	1.21	0.844	0.18	8.00				
Pušenje	0.50	0.551	0.05	4.88				
Holesterol	16.00	0.019	1.59	161.16	17.63	0,047	1.036	300.0
Hipertenzija	2.49	0.444	0.25	23.57				
Dijabetes mellitus	2.00	0.568	0.19	21.62				
Hereditet	2.00	0.551	0.21	19.50				
Anemija	0.00	1.000	0.00	1.00				
ACEI/ARB	2.05	0.454	0.31	13.51				
Statin	18.50	0.014	1.82	188.39				
Beta blokatori	0.64	0.639	0.10	4.19				
Diuretik	12.36	0.032	1.25	122.62	14.88	0.069	.810	273.3
Blokatori Ca kanala	2.67	0.320	0.39	18.42				
LAINDEX1	0.00	1.000	0.00	1.00				
E/e mean > 14 m/sec	5.37	0.207	0.40	73.09				
TR u miru	4.64	0.116	0.68	31.44				
Ca Score >99	3.00	0.255	0.45	19.928				
IMT 0,9	1.45	0.748	0.15	14.35				
Kortizoni	3.000	.255	.452	19.928				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	1.57	0.639	0.24	10.30				

Kao prediktor za koronarnu bolest u multivarijantnoj analizi u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom se izdvojio povišeni holesterol ($p<0,047$) , dok su diuretici izgubili prediktorski značaj.

4.16 Prediktori pojave karotidne bolesti

4.16.1 Prediktori karotidne bolesti u ukupnom uzorku

Odabrani potencijalni prediktori pojave karotidne bolesti u ukupnom uzorku analizirani su u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Kao pojedinačni prediktori za pojavu karotidne bolesti (tabela 78.) u ukupnom uzorku su se izdvojili starost iznad 45 godina, kao imenopauza, zatim HTA, kao i upotreba diuretika, ACE i ARB inhibitora, Ca score iznad 99, kao i pojava koronarne bolesti.

1. Starost preko 45 godina je prediktor za pojavu karotidne bolesti, OR=5,46, što povećava šansu za pojavu karotidne bolesti 5,5 puta u ukupnom uzorku,
2. Hipertenzija je prediktor za pojavu karotidne bolesti, OR=1,97, što povećava šansu za pojavu karotidne bolesti blizu 2 puta u ukupnom uzorku žena,
3. Upotreba diuretika je prediktor karotidne bolesti, OR=3,29, a ACEI/ARB OR=1,88, što povećava šansu za pojavu karotidne bolesti 3 puta u ukupnom uzorku kada su diuretici u analizi, odnosno 2 puta kada se analizira snaga uticaja ACEI/ARB,
4. Ca score iznad 99 je prediktor koronarne bolesti, OR=2,2, što povećava šansu za pojavu koronarne bolesti 2 puta u ukupnom uzorku,
5. Koronarna bolest nije prediktor karotidne bolesti, ali je uključen u multivarijantnu analizu jer je $p < 0.100$,
6. Druge vrste terapija za autoimune bolesti u ukupnom uzorku, u odnosu na terapiju kortizonima su prediktor karotidne bolesti, odnosno kortizoni su 2,1 puta ređe u upotrebi kod pacijenata sa pojavom karotidne bolesti OR=0.462.
7. Terapija autoimune bolesti antimetaboličima je prediktor karotidne bolesti, OR=3,642.

Kao ujedinjeni prediktori za pojavu karotidne bolesti u ukupnom uzorku u multivarijantnoj analizi su se izdvojili starost iznad 45 godina, ($p < 0,002$), kao i upotreba antimetabolika ($p < 0,022$), i diuretika, ($p < 0,022$).

Tabela 78. Analiza prediktora karotidne bolesti u ukupnom uzorku

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC Score	0.74	0.368	0.38	1.43				
Pol m/z	0.83	0.686	0.33	2.09				
Dob do 45 preko 45	5.46	0.000	2.20	13.57	4.471	0.002	1.738	11.48
Stres-eho test	1.46	0.284	0.73	2.93				
Uhranjenost -podhranjeni	0.83	0.547	0.44	1.54				
Pušenje	0.72	0.286	0.40	1.31				
Holesterol	1.82	0.131	0.84	3.95				
Hipertenzija	1.97	0.027	1.08	3.59				
Dijabetes mellitus	2.64	0.134	0.74	9.43				
Hereditet	1.44	0.233	0.79	2.62				
Anemija	0.68	0.556	0.18	2.49				
ACEI/ARB	1.88	0.052	0.99	3.58				
Statin	1.77	0.189	0.76	4.13				
Beta blokatori	1.60	0.137	0.86	2.98				
Diuretik	3.29	0.007	1.38	7.83	2.830	0.022	1.164	6.878
Blokatori Ca kanala	1.49	0.258	0.75	3.00				
LA INDEX	1.87	0.580	0.20	17.04				
LVH	1.53	0.358	0.62	3.79				
ISHOD	1.87	0.580	0.20	17.04				
E/e mean > 14 m/sec	2.66	0.211	0.57	12.39				
EF u miru <=50 %	1.089	0.923	0.19 4	6.103				
EF u naporu <=50 %	0.704	0.763	0.07 2	6.908				
TR u miru	1.71	0.128	0.86	3.41				
TR u naporu	2.92	0.168	0.63 6	13.49				
Ca Score >99	2.21	0.049	0.90	2.45				
Koronarna bolest	4.03	0.069	0.90	18.10				
Kortizoni	0.462	0.012	0.25	0.844				
Antimetabolici	3.674	0.010	1.36	9.916	3.273	0.022	1.186	9.034
Bioloska th.	1.289	0.674	0.39	4.215				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	0.93	0.807	0.51	1.69				

4.16.2 Prediktori karotidne bolesti u grupi sa reumatoidnim artritismom

Odabrani potencijalni prediktori pojave karotidne bolesti u grupi sa reumatoidnim artritismom analizirani su u tabeli 79 u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. U analizu nisu uključeni DM (nema obolelih od DM koji su bez karotidne bolesti, a 7 obolelih imaju karotidnu bolest) , nitrati – jedan oboleli od karotidne bolesti koristi nitrate, LVH ima 5 obolelih od karotidne bolesti, LA Index > 34 ima 2 pacijenta sa karotidnom bolešću, abnormalan E/e mean ima 2 pacijenta i oba su sa karotidnom bolešću , EF u miru i EF u naporu , od 41 pacijenta sa karotidnom bolešću kod 7 je rađena koronarografija a dva je kao ishod imalo PCI / CABG .Plućnu hipertenziju ,odnosno TR>50 u naporu na Stres-eho testu, ima 2 pacijenta od ukupno 41, oba pacijenta su sa karotidnom bolešću

Tabela 79. Analiza prediktora karotidne bolesti u grupi sa reumatoidnim artritismom

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC Score	3.23	0.291	0.37	28.41				
Pol m/z	2.19	0.333	0.45	10.67				
Dob do 45 preko 45	4.33	0.100	0.54	35.02				
STRES-EHO	1.80	0.554	0.26	12.61				
Uhranjenost -podhranjeni	1.24	0.777	0.28	5.44				
Pušenje	0.69	0.592	0.18	2.66				
Holesterol	0.98	0.977	0.22	4.36				
Hipertenzija	2.03	0.313	0.51	8.00				
Dijabetes mellitus	1.51	0.556	0.38	5.97				
Hereditet	0.51	0.600	0.04	6.24				
ACEI/ARB	1.89	0.395	0.44	8.18				
Statin	0.46	0.333	0.09	2.23				
Beta blokatori	1.24	0.760	0.31	4.91				
Diuretik	2.81	0.354	0.32	24.99				
Blokatori Ca kanala	1.71	0.636	0.18	15.95				
Trikuspidna regurgitacija	2.33	0.318	0.44	12.30				
Ca Score >99	1.03	0.889	0.68	1.55				
Kortizoni	0.34	0.126	0.09	1.35				
Antimetabolici	1.51	0.556	0.38	5.97				
Bioloska th.	0.49	0.333	0.12	2.06				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	0.81	0.760	0.20	3.20				

Starost preko 45 godina povećava mogućnost za pojavu karotidne bolesti ,OR=4,33,preko 4puta ali nije signifikantan prediktor.

U multivarijantnoj analzi nije se izdvojio ni jedan prediktor.

4.16.3 Prediktori karotidne bolesti u grupi sa sistemskom sklerozom

Odabrani potencijalni prediktori pojave karotidne bolesti u grupi sa *sistemskom sklerozom* analizirani su u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi,prikazani u tabeli 80..

Svih osam muškaraca u grupi sa sistemskom sklerozom imaju karotidnu bolest (100 %), a žena 76,7 %.

Tabela 80. Analiza prediktora karotidne bolesti u grupi sa sistemskom sklerozom

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC Score	0.57	0.473	0.12	2.69				
Dob do 45 preko 45	2.17	0.546	0.18	26.59				
STRES-EHO	1.09	0.903	0.28	4.23				
Uhranjenost -podhranjeni	1.47	0.658	0.27	8.00				
Pušenje	0.96	0.955	0.23	3.94				
Holesterol	1.05	0.945	0.26	4.185				
Hipertenzija	1.05	0.945	0.26	4.18				
Dijabetes mellitus	0.71	0.778	0.07	7.65				
Hereditet	0.87	0.841	0.21	3.57				
ACEI/ARB	0.32	0.095	0.08	1.35	0.212	0.061	0.042	1.077
Beta blokatori	1.66	0.559	0.31	8.96				
Diuretik	1.47	0.658	0.27	8.00				
Blokatori Ca kanala	0.96	0.955	0.23	3.94				
LVH	2.53	0.407	0.28	22.72				
TR u miru	0.52	0.357	0.13	2.10				
Ca Score >99	1.53	0.087	0.88	2.64				
Koronarna bolest	1.54	0.704	0.16	14.49				
Kortizoni	0.464	0.284	0.11	1.889				
Antimetabolici	4.667	0.163	0.53	40.647				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	4.04	0.067	0.91	18.02	5.760	0.038	1.1	30.2

U analizu nisu uključeni statini, LVH (jedan obolelih od LVH bez karotidne bolesti -nedovoljan broj), LA INDEX > 34 (nema pacijenata pacijenta sa ostecenom funkcijom, a da su bez karotidne bolesti), sa EF ispod 50 % u naporu nema pacijenata koji su ujedno bez karotidne bolesti, odnosno TR u naporu > 50 na Stres-eho testu ima 1 pacijent bez karotidne bolesti od ukupno 7 pasijenata.

U univarijantnoj analzi nije se izdvojio ni jedan prediktor.

Kao mogući prediktori za pojavu karotidne bolesti u grupi sa ***sistmskom sklerozom u*** MVRA će biti uključena ACEI/ARB od terapijeza KVO , i vreme trajanja reumatske bolesti jer im je p manje 0,100.

1. Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god povećava mogućnost za pojavu karotidne bolesti , OR=5,76, preko 5 puta (p<0,038),

U multivarijantnoj analzi se izdvojilo vreme trajanja osnovne autoimmune bolesti preko 5 godina kao prediktor kaotidne bolesti u grupi sa sistmskom sklerozom.

4.16.4 Prediktori karotidne bolest u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom

Odabrani potencijalni prediktori pojave karotidne bolesti u grupi sa ***sistemskmi eritemskim lupusom*** analizirani su u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi prikazani u tabeli 81.

U analizu nisu uključeni LVH ima jedan obolelih od LVH bez karotidne bolestinedovoljan broj, sa EF ispod 50 % u miru nema pacijenata kojisu ujedno sa karotidnom bolesti, a u naporu je biosamo jedan ispitanik sa EF ispod 50 % , dok je TR u naporu na Stres-eho testu iznad 50 imatakode samo 1 pacijent i on je bio bez karotidne bolesti. Biolosku terapiju nije primao ni jedan pacijent sa lupusom.

Kao prediktori za pojavu karotidne bolesti u grupi sa ***sistemskmi eritemskim lupusom*** su se izdvojili dob preko 45 godina , menopauza kod zena , povisen holesterol , HTA, kao i terapija ACEI , statina,diuretika, mono terapija autoimune bolesti , a u MVRA će biti uključena i terapija B blokatra jer im je p manje 0,100.

1. Starost preko 45 godina povećava mogućnost za pojavu karotidne bolesti ,OR=6, preko 6 puta ,

Tabela 81. Analiza prediktora karotidne bolesti u grupi sa sistemskom eritemskim lupusom

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC Score	0.56	0.344	0.17	1.86				
Pol m/z	0.63	0.596	0.11	3.49				
Dob do 45 preko 45	6.00	0.032	1.17	30.72	7.512	0.043	1.063	53.10 2
STRES-EHO	0.30	0.291	0.03	2.79				
Uhranjenost -podhranjeni	1.00	1.000	0.32	3.17				
Pušenje	0.72	0.564	0.23	2.23				
Holesterol	5.32	0.017	1.35	20.98				
Hipertenzija	4.03	0.024	1.20	13.53				
Dijabetes mellitus	1.53	0.770	0.09	25.90				
Hereditet	1.64	0.407	0.51	5.23				
ACEI/ARB	9.33	0.001	2.52	34.58	9.333	0.001	2.519	34.57 6
Statin	6.00	0.019	1.35	26.65				
Beta blokatori	4.33	0.017	1.30	14.47	2.278	0.242	.574	9.051
Diuretik	7.54	0.020	1.37	41.41				
Blokatori Ca kanala	3.29	0.056	0.97	11.11				
LVH	1.71	0.420	0.46	6.35				
Ishod	0.67	0.160	/	/				
E/e mean > 14 m/sec	0.74	0.809	0.06	8.71				
Trikuspidna regurgitacija	1.00	1.000	0.24	4.11				
Ca Score >99	1.24	0.193	0.90	1.70				
Kortizoni	3.27	0.164	0.61	17.385				
Vreme trajanja reumatske bolesti >5 god	0.64	0.466	0.20	2.11				

- Holesterolemija povećava mogućnost za pojavu karotidne bolesti ,OR=5,32, preko 5 puta , HTA povećava mogućnost za pojavu karotidne bolesti ,OR=4,03, preko 4 puta , (dok menopauza kod žena povećava mogućnost za pojavu karotidne bolesti ,OR=4,33, preko 4 puta) , (tabela 80.),
- Ostala terapija (ACEI, statini, B blokatori, kao i diuretici) u grupi sa sistemskim eritemskim lupusom jesu pojedinačni prediktori pojave karotidne bolesti.

U multivarijantnoj analzi se izdvojila ACEI/ARB (p<0,001) terapija kao prediktor karotidne bolesti u grupi sa lupusom, ali ne i starost i ostala terapija .

4.16.5 Prediktori karotidne bolesti u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

Odabrani potencijalni prediktori pojave karotidne bolesti u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom analizirani su u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi prikazani u tabeli 82.

Tabela 82 . Analiza prediktora karotidne bolesti u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom

	OR	Sig.	95 % C.I.		OR	Sig.	95 % C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Upper
RISC Score	1.77	0.507	0.33	9.52				
Pol m/z	3.00	0.450	0.17	51.75				
Dob do 45 preko 45	1.46	0.766	0.12	17.56				
STRES-EHO	4.16	0.071	0.89	19.51				
Uhranjenost	0.56	0.378	0.15	2.03				
Pušenje	1.08	0.912	0.28	4.23				
Holesterol	2.33	0.320	0.44	12.28				
Hipertenzija	1.79	0.378	0.49	6.48				
Dijabetes mellitus	1.87	0.584	0.20	17.74				
Hereditet	1.48	0.563	0.39	5.54				
ACEI/ARB	2.13	0.269	0.56	8.16				
Statin	2.04	0.404	0.38	10.85				
Beta blokatori	1.23	0.747	0.35	4.37				
Diuretik	2.98	0.195	0.57	15.53				
Blokatori Ca kanala	1.77	0.507	0.33	9.52				
TR u miru	6.50	0.088	0.76	55.73	6.50	0.088	0.76	55.73
Ca Score >99	1.20	0.347	0.82	1.76				
Koronarna bolest	1.45	0.748	0.15	14.35				
Kortizoni	0.867	0.830	0.23	3.197				

U univarijantnoj analizi nije se izdvojio ni jedan prediktor.

Za pojavu karotidne bolesti u grupi sa primarnim Sjögrenovim sindromom se izdvojili povezanost sa pozitivnim rezultatom Stres-eho testa i TR u miru , i biće uključeni u MVRA jer im je p manje 0,100.

U multivarijantnoj analizi nije se izdvojio ni jedan prediktor .

4.17 Prediktori ishoda u ukupnom uzorku

Odabrani potencijalni prediktori ishoda u ukupnom uzorku analizirani su u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi prikazani u tabeli 83.

Tabela 83. Analiza prediktora ishoda u ukupnom uzorku

ISHOD	Exp(B)	Sig.	95 % C.I.for EXP(B)		Exp(B)	Sig.	95 % C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
RISC	0.777	0.650	0.261	2.315				
Pol m/z	0.197	0.084	0.031	1.243				
Dob do 45 preko 45	1.012	0.998	0.000	6.399				
Menopauza	0.349	0.397	0.031	3.989				
Uhranjenost	1.364	0.737	0.222	8.365				
Pušenje	2.308	0.366	0.377	14.126				
Holesterol	2.403	0.345	0.389	14.844				
Hipertenzija	0.000	0.997	0.000	6.852				
Dijabetes mellitus	7.098	0.039	1.108	45.459				
Hereditet	4.703	0.170	0.516	42.834				
ACEI/ARB	6.849	0.088	0.751	62.452				
Statin	7.500	0.031	1.206	46.652				
Beta blokatori	0,0001	0.996	0.000	6.766				
Diuretik	5.250	0.074	0.850	32.412				
Blokatori Ca kanala	0.667	0.720	0.073	6.099				
LVH	1.52	0.713	0.16	14.08				
E/e mean > 14 m/sec	0.000	0.999	0.000	0.998				
EF u miru <=50 %	0.104	0.060	0.010	1.102				
EF u naporu <=50 %	0.031	0.011	0.002	0.448				
TR u miru	3.804	0.099	0.619	23.375				
Ca Score >99	2.30	0.020	1.14	4.63				
Karotidna bolest	1.867	0.580	0.204	17.044				
Kortizoni	.288	0.269	0.032	2.623				
Antimetabolici	19.294	0.009	2.091	178.04				
Vreme trajanja bolesti	2.95	0.338	0.32	26.85				

Kao pojedinačni prediktori za ishod koji obuhvata dalje intervencije, odnosno By Pass ili CABG u ukupnom uzorku se izdvojili pojava dijabetesa kod ispitanika , upotreba statina, EF u naporu 50 % i manje, Ca score > 99 ,a od terapije autoimune bolesti izdvojili su se antimetabolici.

1. DM je prediktor za ishod ,OR=7,098, što povećava šansu za By pass/CABG 7 puta u ukupnom uzorku zena,
2. Upotreba statin , OR=7,5, povećava šansu za za By pass/CABG 7,5 puta u ukupnom uzorku ,
3. Ca scor>99 je prediktor ishoda, OR=2,3, odnosno povećava verovatnoću za By pass/CABG preko 2 puta u ukupnom uzorku,
4. EF u naporu 50 % i nize je prediktor ishoda , p<0,011, odnosno povećava verovatnoću za By pass/CABGu ukupnom uzorku statistički značajno,
5. Terapija autoimune bolesti antimetaboličima je prediktor ishoda ,OR=19,3, što povećava verovatnoću za By pass/CABG preko 19 puta u ukupnom uzorku,

Daljom analizom za ishod u ukupnom uzorku u multivarijantnoj analizi nisu se izdvojile varijable kao prediktori.

4.18 H₂FPEF kao prediktor prisustva ateroskleroze kod pacijenata sa sistemskom bolešću vezivnog tkiva

Kardiovaskularne bolesti su čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT) usled ubrzane ateroskleroze koja se ne može objasniti tradicionalnim faktorima rizika (KVO RF). Nedavno je razvijena ocena predviđa verovatnoću srčane insuficijencije sa očuvanom e젝cionom frakcijom (H₂FPEF), kao i mera sprežanja desne ventrikularno-plućne vaskulature (odnos sistolnog pritiska trikuspidne prstenaste ravni (TAPSE) / sistolni pritisak plućne arterije (PASP)) , predviđaju aterosklerozu u sistemske bolesti vezivnog tkiva.

Tabela 84. Distribucija pacijenata prema aterosklerozi i ostalim karakteristikama u ukupnom uzorku

	Total	Ima	Nema
Stres-eho test, broj (%)	203/203 (100.0 %)	34 (16.7 %)	169 (83.3 %)
Koronarografija, n (%)	34/203 (16.7 %)	18 (52.9 %)	16 (47.1 %)
Ca scor, broj (%)	203/203 (100 %)	40 (19.7 %)	163 (80.3 %)
Karotidna bolest, broj (%)	203/203 (100 %)	139 (68.5 %)	64 (31.5 %)
Ateroskleroza, n (%)	203/203 (100 %)	150 (73.9 %)	53 (26.1 %)

Od analizom obuhvaćena 203 pacijenta (od kojih je bilo 178 žena) kojima je dijagnostikovana sistemska bolest vezivnog tkiva svi su bili podvrgnuti standardnoj i stres-ehokardiografiji (SE) sa TAPSE / sistolni pritisak u plućnoj arteriji i merenjima dijastoličkog pritiska punjenja (E / e ') leve komore (LV), ultrazvukom karotide i računarskom tomografskom koronarnom angiografija.

Pacijenti kod kojih je stres-ehokardiografija (SE) bila pozitivna na ishemiju podvrgnuti su koronarnoj angiografiji (34/203), (tabela 84.).

Svi pacijenti su podvrgnuti SE testiranju; 34/203 (16,7 %) testova su opisani kao pozitivni u pogledu prisustva ishemije miokarda (tabela 84.).

Svi ispitanici sa pozitivnim SE testom podvrgnuti su kateterizaciji, a od onih koji su kateterizovani, 18/34 (52,9 %) imalo je značajne lezije u otkrivenim koronarnim arterijama (sintaksni rezultat ≥ 1).

Ateroskleroza je bila prisutna kod 150/203 pacijenta (tabela 84.), prema :

- debljini intime-medija $> 0,9$ mm; i
- Agatstone ocena > 300 ili Sintaksa ocena ≥ 1 .

Prosečna sintaksna ocena svih kateterizovanih ispitanika bila je $8,3 \pm 14,6$. Od 18 pacijenata sa sintaksnom ocenom ≥ 1 , pet pacijenata je podvrgnuto daljoj proceduri revaskularizacije (dva za perkutanu koronarnu intervenciju i tri za koronarnu arteriju putem grafta

Merenja CA skora i IMT izvršena su kod svih ispitanika; 40/203 (19,7 %) je imalo Ca Score > 300 , a 139/203 (68,5 %) je imalo IMT $> 0,9$ mm. Ispitanici koji su pokazali AS > 300 , CIMT $> 0,9$ mm ili sintaksni rezultat ≥ 1 , proizvoljno se smatralo da imaju dokumentovanu ateroskleroza, kao što je prikazano u tabeli 84.

Prosek Ca skora je bio $286,3 \pm 696,3$, a prosečni IMT $1,2 \pm 0,6$ mm, dok je srednja frakcija izbacivanja LV iznosila je $66,3 \pm 7,1$ %.

4.18.1 Ehokardiografski parametri u odnosu na rezultat Stres-eho testa i aterosklerozi

Ehokardiografski podaci pacijenata sa i bez pozitivnog SE testa, kao i prisustvo ili odsustvo ateroskleroze, navedeni su u tabeli 85.

Tabela 85. Ehokardiografski parametri u odnosu na rezultat Stres-eho testa i aterosklerozi

Prosek ± SD	Pozitivan SE (n=34)	Negativan SE(n=169)	P vrednost	Ateroskleroza (n=149)	Bez aterosk. (n=54)	P vrednost
EF, %	62.3 ± 9.4	67.2 ± 6.4	<0.001***	66.1 ± 7.0	67.0 ± 7.7	0.435
LVDD, mm	4.8 ± 0.7	4.8 ± 0.5	0.972	4.8 ± 0.5	4.9 ± 0.5	0.630
RVDd, mm	2.1 ± 0.4	2.0 ± 0.4	0.033*	2.0 ± 0.4	1.9 ± 0.4	0.033*
LAV, ml	35.8 ± 20.4	30.2 ± 11.0	0.023*	32.8 ± 13.7	26.6 ± 10.4	0.001**
LAV index, ml/m ²	20.2 ± 11.0	16.6 ± 5.6	0.050*	18.2 ± 7.2	14.5 ± 5.2	<0.001***
VCI, mm	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.906	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.3	0.981
E/A rest	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.290	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.025*
E/A peak	1.0 ± 0.4	1.2 ± 1.6	0.425	1.0 ± 0.4	1.7 ± 2.6	0.003**
E/e' rest	10.4 ± 4.9	8.4 ± 2.6	0.001**	9.1 ± 3.3	7.8 ± 2.6	0.015**
E/e' peak	9.6 ± 4.4	8.8 ± 3.1	0.229	9.2 ± 3.3	8.0 ± 3.2	0.028*
PASP rest, mm Hg	39.5 ± 12.6	29.66 ± 6.4	<0.001***	32.1 ± 9.2	29.7 ± 7.7	0.167
PASP peak, mmHg	46.1 ± 17.7	34.7 ± 9.1	<0.001***	38.2 ± 12.4	32.8 ± 9.9	0.015*
TAPSE rest, mm	2.2 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.025*	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.3	0.603
TAPSE peak, mm	2.6 ± 0.4	2.8 ± 0.4	0.005**	2.8 ± 0.4	2.8 ± 0.4	0.867
TAPSE/PASP rest, mm/mm Hg	0.59 ± 0.20	0.83 ± 0.24	<0.001***	0.76 ± 0.22	0.88 ± 0.31	0.013*
TAPSE/PASP peak, mm/mm Hg	0.67 ± 0.38	0.87 ± 0.27	0.002**	0.79 ± 0.30	0.94 ± 0.29	0.011*

RVDd, LAV, LAV indeks, mirovanje E / e 'i vršni PASP bili su veći, dok su TAPSE / PASP u mirovanju i na vrhuncu bili su niži kod ispitanika sa pozitivnom SE i dokumentovanom aterosklerozom. Pacijenti sa pozitivnim SE testom takođe su imali niži LVEF i TAPSE u mirovanju i maksimum, dok je PASP u mirovanju bio veći nego kod pacijenata sa negativnim SE testom. Pacijenti sa dokumentovanom aterosklerozom imali su niži mirovanje i maksimum E / A i viši vrh E / e 'u poređenju sa pacijentima bez dokumentovane ateroskleroze.

Svi pacijenti su imali LVEF ≥ 50 %, osim tri pacijenta koji su imali LVEF od 45 %, koji su isključeni iz dalje analize. Rezultat za H₂FPEF izračunat je prema starosti, indeksu telesne mase, prisustvu atrijalne fibrilacije, ≥ 2 antihipertenziva, E / e 'i PASP. Prosečna ocena H₂FPEF za pacijente sa LVEF ≥ 50 % bila je $1,8 \pm 1,4$.

Ocena H₂FPEF je u značajnoj korelaciji sa prisustvom ateroskleroze i pozitivnosti SE (r = 0,3, 0,2; p <0,001, p = 0,005)

4.18.2 Prediktori ateroskleroze i pozitivnog stres-eho testa

Na binarnoj logističkoj regresionoj analizi, uključujući prevalenciju CVDRF, ehokardiografske parametre i H₂FPEF skor, samo H₂FPEF skor je ostao značajan za predviđanje prisustva ateroskleroze ($\chi^2 = 19,3$, HR 2,6, CI 1,5-4,3, p <0,001) i TAPSE / PASP u mirovanju za predviđanje SE pozitivne na ishemiju ($\chi^2 = 10,4$, HR 0,01, CI = 0,01-0,22, p = 0,004)

Na binarnoj logističkoj regresionoj analizi, kategorija CVDRF, broj CVDRF, prečnik VCI, CRP i trajanje bolesti nisu bili značajni prediktori prisustva ateroskleroze ili pozitivnog SE testa.

Značajni prediktori prisustva ateroskleroze i pozitivnog SE testa bili su RVDd, E / e 'mirovanje, LAV, LAV indeks, TAPSE / PASP u mirovanju i vrhuncu i H₂FPEF ocena kao što je prikazano u tabelama 86 i 87 .

Tabela 86. Univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresiona analiza za ključne kliničke i ehokardiografske promenljive u predviđanju prisustva ateroskleroze

	χ^2	Hazard Ratio	95 % CI	P Value
Univarijantna analiza				
RVDd	4.2	2.5	1.0-5.9	0.046*
LAV index	14.2	1.1	1.0-1.2	0.001**
LAV	9.9	1.0	1.0-1.1	0.035*
E/e'a u miru	7.0	1.2	1.0-1.3	0.015*
E/e'a u naporu	5.3	1.1	1.0-1.3	0.031*
TAPSE/PASP u miru	5.9	0.2	0.1-0.7	0.017*
TAPSE/PASP u naporu	6.0	0.2	0.1-0.8	0.016*
H₂FPEF score	10.7	1.5	1.2-2.0	0.002**
Multivarijantna analiza				
H₂FPEF score	19.3	2.6	1.5-4.3	<0.001***

LVEF nije bio značajan prediktor prisustva ateroskleroze, ali je značajno predvideo pozitivan SE test. Peak E / e 'je značajno predvideo prisustvo ateroskleroze, ali nije imao prediktivnu vrednost za pozitivan SE test. U multivarijantnom modelu, uključujući sve značajne univarijantne prediktore, u regresiji za predviđanje prisustva ateroskleroze ostao je samo H₂FPEF rezultat (ch₂ = 19,3, HR 2,6, CI 1,5-4,3, p <0,001).

Kada je iz analize uklonjen rezultat H₂FPEF, jedini prediktor koji je ostao u jednačini bio je vršni TAPSE / PASP (ch₂ = 4,1, HR 0,2, CI 0,1-1,0, p = 0,049).

Tabela 87. Univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresiona analiza za ključne kliničke i ehokardiografske promenljive u predviđanju pozitivnosti Stres –eho testa

	χ^2	Hazard Ratio	95 % CI	P Value
Univarijantna analiza				
EF	12.4	0.9	0.9-1.0	0.001**
RVd	4.4	2.7	1.1-6.9	0.036*
LAV index	6.6	1.1	1.0-1.1	0.010*
LAV	4.6	1.0	1.0-1.1	0.030*
E/e'a u miru	9.9	1.2	1.1-1.3	0.003**
TAPSE/PASP u miru	27.6	0.01	0.01-0.03	<0.001***
TAPSE/PASP u naporu	12.6	0.04	0.01-0.29	0.002**
H₂FPEF score	6.1	1.4	1.1-1.9	0.013*
Multivarijantna analiza				
TAPSE/PASP rest	10.4	0.01	0.01-0.22	0.004**

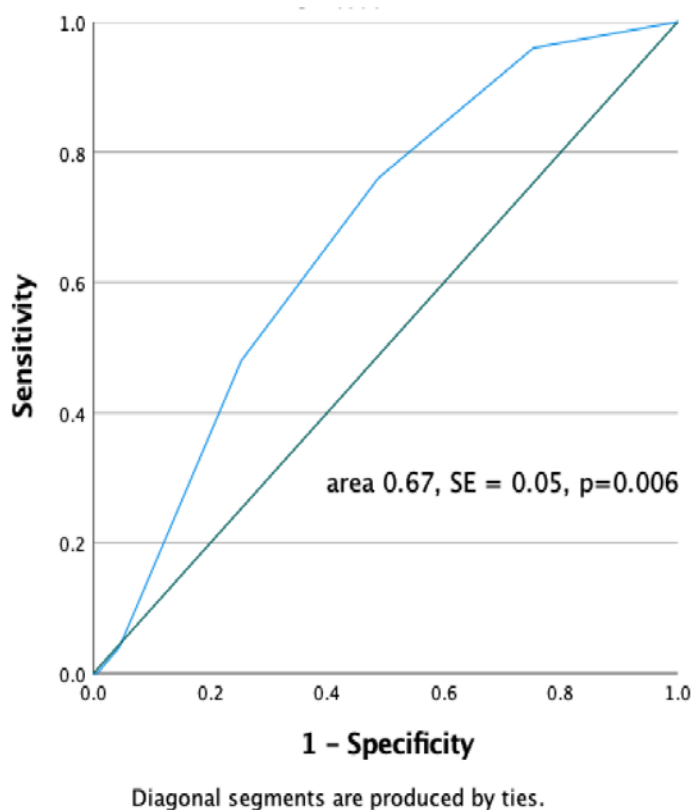
U multivarijantnom modelu, jedini prediktor koji je ostao u regresiji za predviđanje pozitivnosti SE bio je odmor TAPSE / PASP ($\chi^2 = 10,4$, HR 0,01, CI 0,01-0,22, $p = 0,004$).

4.18.3 ROC analiza H₂FPEF kod pojave ateroskleroze

Da bi se otkrili parametri za razlikovanje pacijenata sa i bez ateroskleroze, dodatno je korišćena ROC analiza. Na ROC analizi, optimalna granična vrednost za identifikaciju pacijenata sa aterosklerozom bila je ocena H₂FPEF ≥ 2 (Sn 60,4 %, Sp 69,4 %, površina 0,67, SE = 0,05, $p < 0,0001$).

Da bi se otkrili parametri za razlikovanje pacijenata sa i bez ateroskleroze, dodatno je korišćena ROC analiza.

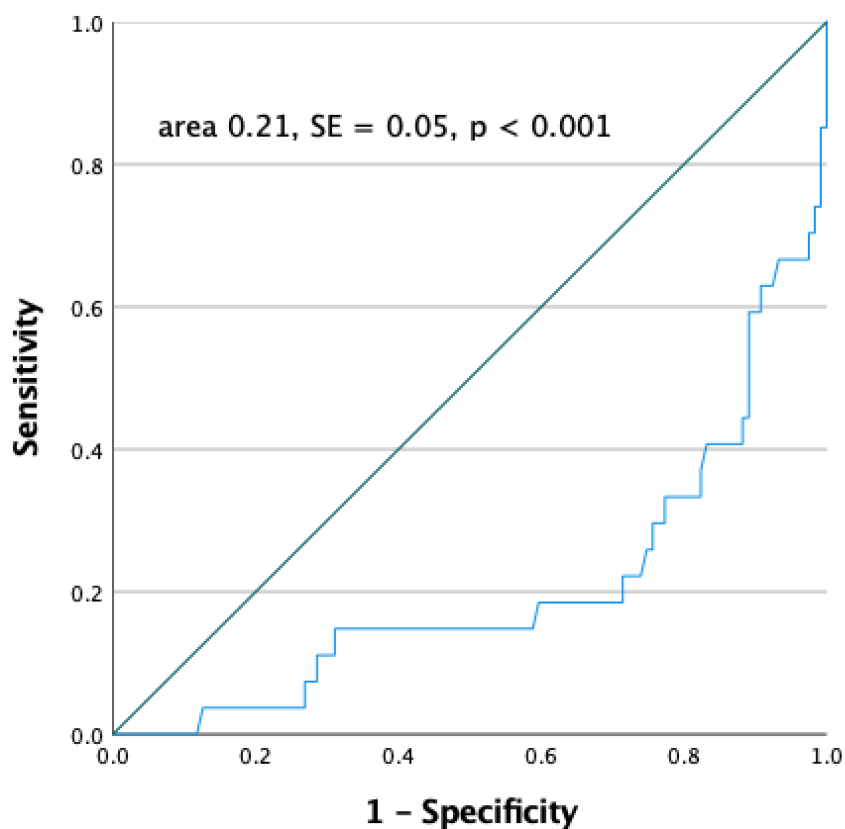
Najbolja prediktivna sposobnost prikazana je za rezultat H2FPEF (površina ispod ROC krive 0,67, SE = 0,05, p <0,001). Optimalna granična vrednost za identifikaciju pacijenata sa aterosklerozom bila je ocena H2FPEF ≥ 2 , koja je proizvela Sn i Sp od 60,4 %, odnosno 69,4 %, kao što je prikazano na slici 1. Predviđena vrednost je takođe prikazana za vršni TAPSE / PASP (površina ispod ROC kriva 0,35, SE = 0,05, p = 0,004), kao što je prikazano na grafikonu 54.



Grafikon 54. ROC kriva $H_2FPEF \geq 2$ u odnosu na pojavu ateroskleroze

Na ROC analizi, pokazalo se i da H2FPEF ocena ima prediktivnu vrednost za identifikovanje pacijenata sa pozitivnim i negativnim SE testom (površina ispod ROC krive 0,67, SE = 0,05, p = 0,006).

Optimalna granična vrednost za identifikovanje pacijenata sa pozitivnim SE testom bila je ocena $H2FPEF \geq 2$, koja je proizvela S_n i S_p od 76,0 %, odnosno 48,7 %, kao što je prikazano na grafikonu 55.



Grafikon 55. ROC kriva TAPSE / PASP u mirovanju u odnosu na Stres –eho test

Prediktivna vrednost u razlikovanju pozitivnog i negativnog SE test je takođe prikazan za TAPSE / PASP u mirovanju (površina ispod ROC krive 0,21, SE = 0,05, $p < 0,001$, kao što je prikazano na grafikonu 55.

5 DISKUSIJA

Hronična reumatološka oboljenja, a naročito RA, su povezana sa povećanim mortalitetom uglavnom zbog kardiovaskularnih komplikacija, koje su po nekim istraživanjima odgovorna za čak 50 % preranih smrti kod ovih bolesnika. (8) Najčešća kardiovaskularna komplikacija kod ovih bolesnika je koronarna bolest (KB), mada su moguće i druge kardiovaskularne komplikacije kao što su valvularna bolest srca, perikarditis, endokarditis, aritmije kao i samo reumatoidni čvorovi u srcu ali su one ipak dosta ređe u poređenju sa KB (11). Tradicionalni faktori rizika, kao što su hipertenzija, pušenje, dislipidemija i gojaznost, koji značajno doprinose endotelnoj disfunkciji i nastanku ateroskleroze kod ovih bolesnika, ne mogu u potpunosti objasniti veću učestalost KB kod ove populacije.(137, 138) Ova grupa oboljenja se karakterišu stalno visokim stepenom inflamacije a danas je poznato da upravo ova inflamacija dovodi do endotelne disfunkcije i ubrzane ateroskleroze kod ovih bolesnika. U samom tom procesu unačajnu ulogu imaju TNF- α i IL-6. TNF- α indukuje oslobađanje citokina aktivacijom monocita dok IL-6 aktivira T limfocite koji učestvuju u procesu ateroskleroze. (137). Šta više čak je i pokazano da hronična sistemska inflamacija kod ovih bolesnika pojačava dejstvo tradicionalnih faktora rizika za KB. (137) Takođe bolesnici sa reumatološkim bolestima imaju povećan rizik od pojave nestabilnih ateromatoznih plakova, pri čemu se kod pacijenata sa aktiviranim formama oboljenja javljaju i rupturi plakova koje mogu dovesti do pojave tromboze.(137).

U našem istraživanju od 203 ispitanika bila je prilično ravnomerna zastupljenost bolesnika u odnosu na osnovno oboljenje (odnos 1:1:1:1). Učestalost koronarne bolesti je bila relativno mala među našim ispitanicima (18; 8.9 % bolesnika), pri čemu je najveća učestalost bila među bolesnicima sa sistemskom sklerozom (13.7 %) dok je bila najmanja kod bolesnika sa SLE (2 %) ali među grupama nije bilo značajne razlike u učestalosti koronarne bolesti.

Naše istraživanje je pokazalo da bolesnici sa hroničnim reumatskim oboljenjima imaju 8.9 % šanse da imaju KB, što je dosta više u odnosu na opštu populaciju, imajuću u vidu da su naši bolesnici bili asimptomatski i bez prethodno poznate koronarne ili karotidne bolesti. Hilal Maradit-Kremers i sar. su pokazali da bolesnici sa RA imaju znatno veći rizik za nastanak koronarne bolesti i da imaju znatno manje anginoznih tegoba u odnosu na bolesnike bez RA. Oni su čak pokazali da ovi bolesnici imaju i znatno veći rizika za koronarnu bolest čak i pre

postavljanja dijagnoze na osnovu ARA kriterijuma i to nezavisno od tradicionalnih faktora rizika za koronarnu bolest.(139) Za razliku od ovog istraživanja u naše su uključeni bolesnici bez prethodne poznate koronarne bolesti ali su i naši bolesnici imali dosta veliku učestalost tradicionalnih faktora rizika za koronarnu bolest (čak njih 66 % je imalo 2 ili više faktora rizika) kao u ovom istraživanju. Sa druge strane u drugom istraživanju koje je obuhvatilo 4 175 bolesnika sa i 16 700 bolesnika bez SjS u praćenju od 12 godina, i koje je ispitivalo povezanost primarnog Sjögrenovog sindroma i koronarne bolesti, pokazano je da, ne samo da bolesnici sa Sjögrenovim sindromom imaju 36 % veći rizik za koronarnu bolest nego i da, kada se isključe tradicionalni faktori rizika, taj rizik se povećava na 52 % što ukazuje da samo prisustvo ovog oboljenja nezavisni prediktor nastanka koronarne bolesti.(140) Međutim oba ova istraživanja predstavljaju retrospektivne kohortne studije koje su svoje rezultate bazirale na medicinskim podacima iz nacionalnih baza ili na osnovu upitnika, dok je naše istraživanje podrazumevalo detaljnu kontrolu bolesnika i tako omogućilo relevantne podatke za ovo istraživanje.

Løgstrup BB, i saradnici su ispitivali rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa RA sa i bez prethodne koronarne bolesti u ispitivanju koje je uključilo čak 125 331 bolesnika od kojih je 1 732 bolesnika imalo RA. Prosečan period praćenja bio je 5.2 godine. Ono što je značajno u ovoj studiji je da su svi bolesnici na osnovu nalaza koronarografije stratifikovani u odgovarajuće grupe. Koristeći bolesnike bez RA i koronarnu bolest kao kontrolnu grupu oni su pokazali da bolesnici koji imaju RA bez koronarne bolesti imaju značajno veći rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, ishemični šlog, srčana i opšta smrtnost) čak 63 %, dok su bolesnici sa RA i koronarnom bolešću imali najveći rizik od čak 4.5 puta što govori u prilog da ovi bolesnici zahtevaju detaljnije kontrole i individualni pristup lečenju. (141)

U našem istraživanju smo takođe ispitivali koja od neinvazivnih kardiovaskularnih metoda najbolje detektuje postojanje koronarne bolesti kod ovih bolesnika. Pokazali smo stress ehokardiografski test najbolja metoda koja ima senzitivnost od 100 %, i visoku specifičnost od 91,2 % što je u skladu sa prethodnim studijama. U studiji Saghir MK i sar. koji su ispitivali pozitivan SEHO test kod bolesnika sa i bez koronarne bolesti u korelaciji sa nalazom koronarografije i kod kojih je senzitivnost SEHO testa bila 85 % mada su oni u studiji uključili i bolesnike sa prethodnom koronarnom bolešću. (142) S druge strane najbolju senzitivnost za otkrivanje koronarne bolesti imao je kalcijumski skor na MDCT koronarografiji koji je pokazao

senzitivnost od 100 % ali značajno nisku specifičnost od čak 40 %, što se može objasniti starošću naših bolesnika (sa starenjem se povećava kalcijumski skor) i brojnim faktorima rizika koji takođe povećavaju kalcijumski skor. Sama senzitivnost MDCT koronarografije u detekciji koronarne bolesti kod bolesnika sa bolom u grudima je oko 85 % a specifičnost od 95 %. (143) U prethodnim studijama koje su istraživali ulogu kalcijumskog skora u detekciji koronarne bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom pokazano je da bolesnici sa dugogodišnjim trajanjem RA imaju znatno veći kalcijumski skor u odnosu na bolesnike sa ranim stadijumom RA i bez RA, mada veliko ograničenje ove studije je činjenica da ovi bolesnici nisu imali koronarnu angiografiju koja je zlatni standard za dijagnozu koronarne bolesti. (144) Vrednost IMT-a je imala vrlo dobru senzitivnost od 88,9 % ali jako malu specifičnost od 33.5 %.

Za razliku od koronarne bolesti koja je bila relativno malo zastupljena, karotidna bolest je bila veoma učestala u našem istraživanju. Čak 139 bolesnika (67 %) je imalo karotidnu bolest i to najviše bolesnici sa sistemskom sklerozom (80.4 %) a najmanje sa SLE (40 %), što je u kontrastu sa nalazima prethodnih studija. U studiji M. Freix i sar, pokazano je da učestalost karotidne bolesti, koja je procenjena na osnovu IMT, nema značajne razlike u zastupljenosti karotidne bolesti između bolesnika sa sistemskom sklerozom i SLE (28.9 % i 26.8 % respektivno), mada je u ovu studiju uključeno 90 bolesnika sa SS i 100 bolesnika sa SLE što je značajno više od naše studije (145). U ovoj studiji je takođe pokazano i da je povećana vrednost IMT-a bila prisutna kod velikog broja bolesnika koji nisu imali značajnu karotidnu bolest, što je u skladu sa našim rezultatima gde je pokazano različiti faktori (kao što su starost, hipertenzija i menopauza kod žena) povećavaju vrednost IMT-a, ali ne dovode do značajne karotidne bolesti. U našem istraživanju se pokazalo da je najbolji prediktor postojanja karotidne bolesti samo postojanje koronarne bolesti jer čak 98 % bolesnika sa koronarnom bolešću (dokazanu koronarografijom) imalo i karotidnu bolest. Od neinvazivnih metoda kao najbolja metoda pokazalo se SEHO test jer pozitivan SEHO test ima senzitivnost od 85 %, a negativna prediktivna vrednost SEHO testa iznosi 92 %. Umeren i visok SCORE rizik ima senzitivnost od 75 % a kalcijumski skor od 70 %.

Danas se smatra da je glavni razlog veće učestalosti aterosklerotske bolesti kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva veliki stepen inflamacije i poremećaj imunog sistema. Visoki stepen inflamacije kod ovih bolesnika nastaje usled povećanog stvaranja i oslobađanja proinflamatornih citokina, kao što su TNF α i IL-6, u sistemsku cirkulaciju koji dovode do

endotelne disfunkcije koja je prvi korak u stvaranju aterosklerotskih plakova. U studiji Karpouzas i sar. je pokazano da su bolesnici sa RA su imali veću učestalost koronarnih plakova koji su bili nestabilniji i skloniji rupturi u odnosu na mečovane kontrole (132). Takođe prisutvo RF i ANCA kod ovih bolesnika je pokazano da nosi povećani rizik za nastanak infarkta miokarda, srčane insuficijencije i vaskularnih oboljenja (40). Šta više, sama ANCA su veoma usko povezana sa endotelnom disfunkcijom i ubrzanom aterosklerozom (39).

Već smo napomenuli da bolesni sa sistemskim bolestima vezivnih tkiva imaju ubrzanu aterosklerozu kao i veću učestalost nestabilnih aterosklerotskih plakova. Jedna od metoda za procenu težine koronarne bolesti je i izražavanje SYNTAX skora. SYNTAX skor je jako koristan, ne samo za određivanje težine koronarne bolesti, već i za procenu kompleksnosti aterosklerotskih plakova i predikciju mortaliteta. U našem istraživanju, našli smo samo jednu studiju, koja je ispitivala korelaciju vrednosti RF i SYNTAX skora kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti. Ova studija je obuhvatila 268 bolesnika kojima je urađena koronarografija i koji su zatim podeljeni u 2 grupe prema vrednostima SYNTAX skora. Grupa 1 je obuhvatila bolesnike koji su imali nizak skor (SYNTAX <22) a grupa 2 bolesnike sa visokom SYNTAX skorom. U toj studiji pokazano je da bolesnici sa visokim SYNTAX skorom imaju veće vrednosti RF kao i pozitivna korelacija između RF i SYNTAX skora odnosno što je bila veća vrednost RF i SYNTAX skor je bio veći ukazujući da bolesnici sa većim vrednostima RF imaju izraženiju koronarnu bolest (146). U našem istraživanju mi smo pokazali da bolesnici sa RA imaju znatno veće vrednosti SYNTAX I skora u odnosu na bolesnike sa SLE i da bolesnici sa RA imaju 6,5 puta veću šansu da imaju koronarnu bolest u odnosu na bolesnike sa SLE. Takođe pokazali smo i pozitivnu korelaciju između SYNTAX I skora i kalcijumskog skora koronarnih arterija, što je u skladu sa rezultatima drugih studija. U studiji M. Hegde i R. Rajendrana, koja je obuhvatila 52 bolesnika sa Ca skorom dovoljno visokim da oteža interpretaciju nalaza na kompjuterizovanoj koronarnoj angiografiji., u kojoj su bolesnici podeljeni u 2 grupe, sa Ca skorom manjim i većim od 1000. U toj studiji je pokazana pozitivna korelacija između SYNTAX skora i Ca skora u grupi bolesnika sa Ca skorom većim od 1000. Međutim u drugoj grupi bolesnika (sa Ca skorom manjim od 1000) nije nađena korelacija između ova 2 parametra, što se može objasniti činjenicom da je 70 % bolesnika uključenih u ovu studiju imalo visok Framinghamski skor za nastanak koronarne bolesti koji je SLEbo korelirao sa SYNTAX skorom. I u našoj studiji je pokazano da Ca skor ima veliku senzitivnost u detekciji koronarne bolesti (75

%) ali nisku specifičnost od svega 43 % (147). Sa druge strane, SYNTAX II skor nije bio značajno povezan sa kalcijumskim skorom ali jeste sa pozitivnim SEHO testom, što dodatno ukazuje na izraženiju aterosklerozu koronarnih arterija kod ovih bolesnika.

Međutim nismo našli povezanost između SYNTAX I i II skora i pojave karotidne bolesti. To nije u skladu sa rezultatima drugih studija. U CAPP-2 studiji je pokazano da postojanje karotidne bolesti je nezavistan prediktor većih vrednosti SYNTAX I skora. U ovu studiju je uključeno 574 bolesnika sa novonastalim bolom u grudima i pozitivnim imaging testom na ishemiju miokarda i sa visokim i jako visokim ESC RISC skor. Međutim u našu studiju su uključeni takođe bolesni sa pozitivnim SEHO testom ali je bilo svega 24.1 % bolesnika sa visokim ESC RISC skorom (148).

Od neinvazivnih dijagnostičkih kardiovaskularnih metoda za detekciju koronarne bolesti (SEHO test, IMT i Ca skor) kod naših bolesnika najbolje se pokazao SEHO test. U našem istraživanju od 34 bolesnika koji su imali pozitivan SEHO test, kod 32 bolesnika je urađena koronarna angiografija od kojih je 18 (56.25 %) imalo koronarnu bolest. Sveukupna senzitivnost pozitivnog SEHO testa je bila prilično mala oko 35 %. I druga istraživanja koja su se bavila ovom temom su pokazala takođe da bolesnici sa RA imaju znatno češće indukovanu ishemiju na SEHO testu ali imaju manju učestalost obstruktivne koronarne bolesti na koronarnoj angiografiji. U radu Toutouzas i sar. su radili istraživanje u koje u uključili 18 bolesnika sa RA i bez DM koji su mečvani sa 18 bolesnika sa DM i 36 bolesnika koji su bili bez DM i RA: Oni su pokazali da čak 66.7 % bolesnika sa RA su imali pozitivan SEHO test što je bilo znatno više u odnosu na zdrave kontrole (30.9 %, $p=0.019$) ali slične učestalosti sa bolesnicima sa DM (77.9 %, $p=0.71$). Od 12 bolesnika sa RA, njih 8 je imalo i koronarnu angiografiju i kod samo 4 (50 %) je nađena koronarna bolest, što je slično sa našim nalazima. Glavna prednost ove studije u odnosu na našu je da su i 11 zdravih kontrola takođe imali i koronarnu angiografiju na kojoj je čak 9 (81,8 %) imalo značajnu koronarnu bolest, tako da je RA zapravo bio povezan sa smanjenjem rizika od nastanka obstruktivne koronarne bolesti (OR 0.076, 95 %CI 0.007-0.789; $p = 0.031$) (149). U ovoj studiji su naglasili značaj mikrovaskularne disfunkcije koje je znatno izraženija kod bolesnika sa RA i koja bi bila objašnjenje za veći broj pozitivnih SEHO testova u odsustvu obstruktivne koronarne bolesti u našoj studiji, u prilog čemu govori druge studije (150). Sa druge strane, u studiji Saghir MK i sar. je pokazano da bolesnici sa RA imaju 2.32 puta veću učestalost pozitivnog SEHO testa u odnosu na mečovane kontrole bez RA i da je senzitivnost pozitivnog

SEHO testa bila je 85 % (95 % CI, 58 %-96 %). Međutim u ovu studiju su bili uključeni bolesnici sa jako dugim trajanjem RA (10 ± 8.3 godina), čak je i pokazano da bolesnici sa pozitivnim SEHO testom i RA imaju znatno duže RA u odnosu na bolesnike sa RA i negativnim SEHO testom (13 ± 9 godina vs (8.6 ± 6.7 godina, $p = .003$, respektivno), odnosno da je dužina trajanja RA bila nezavistan prediktor pozitivnog SEHO testa. Takođe u ovu grupu su uključeni bili i simptomatski bolesnici, dok u našoj studiji svi bolesnici su bili asimptomatski (142).

U našoj studiji dokazana je granično značajna povezanost koronarne bolesti kod ispitanika sa povećanim IMT-om, $p < 0,050$. U različitim studijama je pokazano da je povećana vrednost IMT-a bila jak prediktor pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja. U studiji O'Leary DH i sar., koja je uključila 4 476 bolesnika bez prethodne koronarne bolesti i koji su praćeni 6.2 godine, je pokazano da bolesnici sa RA i povećanim IMT-om (iznad 0.9mm) imaju 1.4-3.5 puta veći rizik sa nastanak akutnog infarkta miokarda ili šloga u odnosu na bolesnike bez RA, čak i nakon prilagođavanja sa tradicionalnim faktorima rizika za nastanak KBV (151). U studiji Evans MR i sar., koja je obuhvatila 599 bolesnika sa reumatskim oboljenjima ali bez prethodno poznate koronarne bolesti i koji su praćeni 3 085 pacijent-godina, prijavljeno je 66 novih slučajeva akutnog koronarnog sindroma i to učestalosti 1.1(0.6-1.7) na 100 pacijent-godina kod bolesnika bez karotidne bolesti, 2.5 (1.7-3.8) sa jednostranim plakom i 4.3 (2.9-6.3) na 100 pacijent-godina sa obostranim karotidnim plakom (152). Međutim, u našoj studiji u grupi bolesnika bez koronarne bolesti skoro duplo veći broj bolesnika je imao povećanu vrednost IMT-a, odnosno značajno veći broj bolesnika sa reumatoidnim oboljenjima ima povećan IMT, ali u našoj studiji nije bio specifičan za postojanje koronarne bolesti.

U našoj studiji analizom stepena rizika za KVB određenog visinom Ca skora (Ca skor preko 1) u odnosu na koronarnu bolest dokazana je statistički značajna povezanost umerenog i višeg stepena rizika za KVB i pojave koronarne bolesti , $p < 0,0001$ sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 14 %. To je dosta niže u odnosu na rezultate drugih studija. Meta-analiza Hansen PR i sar, je uključila 8 studija sa 788 bolesnika sa RA i 1 641 kontrolnih bolesnika. Oni su pokazali da bolesnici sa RA imaju značajno veći relativni rizik za nastanak KB (RR = 1.26 [95 % CI 1.04–1.52]; $p = .021$) kao i značajno veću vrednost Ca skora (48.25 [95 % CI 26.97–69.53]; $p < .001$) u odnosu na kontrole. Takođe ograničeni podaci iz ove studije pokazuju da bolesnici sa RA imaju češće umeren i visok Ca skorom (preko 100) i veći učestalost višesudovne bolesti (153). U jednoj drugoj studiji, koja je obuhvatila 150 bolesnika sa RA i 150 kontrola, pokazano je

da bolesnici da je značajno veća učestalost bolesnika RA koji imaju aterosklerotske plakove na koronarnim mrvnim sudovima u odnosu na kontrole (71 % vs 45 %, $p < 0.0001$) Međutim ovi bolesnici nisu imali koronarnu angiografiju koja bi potvrdila prisustvo i stepen stenoza na koronarnim arterijama (132).

U našoj studiji od 203 hroničnih reumatoloških bolesnika, 112 (55.2 %) je primalo redovnu terapiju od čega je čak 91 (81.25 %) primalo monoterapiju. Od 203 ispitanika kombinovanu terapiju osnovne reumatološke bolesti je primalo 112 (55,2 %), a mono terapiju je 91 (44,8 %) ispitanika, od kojih je 27 bilo samo na simptomatskoj monoterapiji. Najčešće primenjivani lekovi u terapiji hroničnih reumatskih bolesti su bili kortikosteroidi, bilo u monoterapiji u kombinovanoj. Upotreba kortikosteroida i njihov benefit u lečenju RA ostaju dosta kontroverzni, jer iako deluju antiinflamatorno (inflamacija se smatra glavnim mehanizmom ubrzane ateroskleroze kod ovih bolesnika) rezultati studija koje su se bavile ovim problemom ostaju oprečni. Naši rezultati su pokazali da bolesnici sa monoterapijom imaju 3 puta veću šansu za nastanak koronarne bolesti u odnosu na bolesnike sa kombinovanom terapijom (14.3 % vs 4.5 %, $p = 0.014$ respektivno). U studiji Avina-Zubieta, J i sar, koja je bila retrospektivna kohortna studija i koja je obuhvatila 8384 bolesnika sa RA, pokazali su da je upotreba kortikosteorida bila povezana sa 68 % povećanim rizikom za nastanak infarkta miokarda kod ovih bolesnika (HR = 1.68, 95 % CI 1.14, 2.47]). Pored toga oni su pokazali da povećanje dnevne doze, ukupne kumulativne doze i trajanje terapije dovode do značajno većeg rizika za nastanak koronarne bolesti (154). To je takođe potvrđeno u studiji Listing J i sar, koji su pokazali da upotreba kortikosteroida u dozi većoj od 5mg/dan 2 puta povećava rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja (155). Sa druge strane, u studiji Naranjo A. i sar, koja je obuhvatila 4 363 bolesnika sa RA iz 15 zemalja, pokazano je da upotreba malih doza kortikosteroida smanjuje učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja (HR 0.95; 95 % CI 0.92-0.98) (156). Isto tako Davis. i sar. nisu našli povezanost između kumulativne doze kortikosteroida i pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon medijane praćenja bolesnika sa RA od 15 godina i nakon prilagođavanja tradicionalnim faktorima rizika (157). Takođe u studiji Naranjo A. i sar je pokazano da upotreba lekova koji modifikuju bolest, kao što su metotreksat, sulfasalazine i inhibitori TNF α značajno smanjili rizik od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja. U našoj studiji od 18 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću na koronarnoj angiografiji čak

njih 13 (72.2 %) je primalo simptomatsku monoterapiju dok je samo 5 (27.8 %) primalo kombinovanu terapiju (156).

U našoj studiji nije registrovana statistička značajna povezanost između primene terapije reumatskih oboljenja i karotidne bolesti, što se može objasniti činjenicom da je najveći broj naših bolesnika imao nespecifično povećan IMT (139; 68,47 %). Drugim rečima zabeležen je veliki broj lažno pozitivnih hroničnih reumatoloških bolesnika sa karotidnom bolešću na osnovu intima-media-thickness indeksa koji se pokazao kao nepouzdan neinvazivni dijagnostički test u proceni ateroskleroze karotidnih arterija.

Bolesnici sa aterosklerozom pokazuju pogoršan ehokardiografski fenotip, na šta ukazuju uvećana desna komora i leva pretkomora, imaju veće pritiske dijastolnog punjenja leve komore u miru i tokom vežbanja, kao i niži TAPSE / PASP u miru i na vrhu opterećenja, što ukazuje na lošije funkcionisanje veze desna komora-plućne vene. Nedavno razvijeni H₂FPEF skor, moćno sredstvo za predviđanje prisustva HfpEF (158), nadmašio je sva ostala merenja u ovoj studiji, uključujući ESC kategorizaciju rizika od KVB, u predviđanju prisustva ateroskleroze. Visoka prediktivna vrednost za prisustvo ateroskleroze i razvoj ishemije miokarda kod bolesnika sa dijagnozom sistemskih bolesti vezivnog tkiva takođe je pokazano za odnos TAPSE / PASP u miru i na vrhu opterećenja, i oba su u značajnoj korelaciji sa rezultatom H₂FPEF skora.

Prethodni dokazi ukazuju da sistemske bolesti vezivnog tkiva dovode do inflamacije miokarda, abnormalnosti koronarne mikrocirkulacije, dijastolne disfunkcije, povećanja leve pretkomore i na kraju HFpEF. Pokazalo se da kalcifikacije koronarnih arterija, kao marker koronarne ateroskleroze, stratifikuju rizik od HFpEF-a značajno bolje od tradicionalnih faktora rizika kod žena (133). Shodno tome, nedavno je identifikovan novi marker, inflamatorno-metabolički fenotip HFpEF, koji se karakteriše biomarkerima inflamacije, mikrovaskularnom endotelnom disfunkcijom, normalnim do blago povećanim zapreminama leve komore i sistolnim krvnim pritiskom i izmenjenom aktivnošću adipocita- udruženi inflamatorni medijatori (159).

Ovaj fenotip HFpEF može se izraziti nezavisno od bolesti koronarnih arterija (159). Predložena osnovna patofiziologija za ovo stanje je inflamatorni odgovor na ektopičnu akumulaciju disfunkcionalnih lipida u epikardijumu ili malim koronarnim sudovima, što dovodi do fibroze susjednog miokarda, komora i pretkomora, sa posledičnim oštećenjem dijastolne funkcije i atrijalne fibrilacije (159-161). Ova sekvenca bi mogla objasniti vezu između ubrzane ateroskleroze u sistemskim bolestima vezivnog tkiva i razvoju HFpEF (161). U prilog tome, naša

studija je pokazala uvećanu levu pretkomoru i veći pritisak dijastolnog punjenja leve komore u miru i tokom opterećenja kod ispitanika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva sa pozitivnom SEHO testom i dokumentovanom aterosklerozom, ali i uticaj na funkciju desne komore i pogoršanje odnosa desna komora-plućna vena (RV-PV), što je sve važnija karakteristika u HFpEF (162). Prethodne studije su pokazale da je prava funkcija srca presudna odrednica ishoda kod pacijenata sa VF, bez obzira na funkciju leve komore ili prevagu sistolne ili dijastolne srčane insuficijencije (163). Kod bolesnika sa aterosklerozom, abnormalnosti u PASP i PVR imaju direktnu vezu sa učestalošću HFpEF i predlaže se da oštećenja PV funkcije mogu prethoditi kliničkom HFpEF (164). Shodno tome, pokazalo se da veza između TAPSE / PASP kao mere RV-PV sprege i funkcije desne komore pruža sveobuhvatan alat za stratifikaciju rizika u HFpEF (162). U našoj studiji, odnos TAPSE / PASP pokazao je visoku prediktivnu vrednost za prisustvo ateroskleroze i pozitivan SEHO test, nadmašivši ostale parametre leve pretkomore i leve komore, sugerišući značaj desne komore i disfunkcije plućne cirkulacije kod bolesnika sa aterosklerozom i sistemskim bolestima vezivnog tkiva.

Značajna korelacija TAPSE / PASP sa H₂FPEF podržava vezu RV-PV disfunkcije i HFpEF, što je već vrlo dobro poznato (165). Bez obzira na to, H₂FPEF bio je superiorniji od TAPSE / PASP i u miru i u vrhu opterećenja u predviđanju prisustva ateroskleroze, podržavajući njegovu sveobuhvatnu prirodu u proceni kliničkog statusa. Uzimajući u obzir potencijalno prisustvo i HFpEF i ateroskleroze kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva, jaka prediktivna vrednost H₂FPEF skora nije iznenađujuća, jer su sve komponente rezultata na neki način odraz osnovne patofiziologije. Neke prethodne studije su pokazale da visok H₂FPEF može biti povezan sa visokim SYNTAX skorom i može se koristiti za procenu obima i složenosti bolesti koronarnih arterija (150). Jednostavnost određivanja i izračunavanja H₂FPEF skora je od posebne vrednosti sa kliničke perspektive, što može pomoći u planiranju daljih dijagnostičkih postupaka u proceni ovih pacijenata sa sumnjom na aterosklerozu.

Ograničenja naše studije su bila: 1. U našu studiju je uključen relativno mali broj bolesnika od kojih je samo 18 imalo koronarnu bolest. 2. Podanalize starosne dobi i pola nisu rađene zbog ograničenog broja bolesnika u određenim podskupovima pacijenata, što bi trebalo obratiti pažnju u budućim studijama. 3. Merenje IMT su obično rađena na zajedničkoj karotidnoj arteriji, međutim prethodne studije su se razlikovale prema strani na kojoj su vršena merenja (leva strana naspram desne strane,) i metodi kombinacija pojedinačnih merenja (srednja vrednost u odnosu

na srednju vrednost - maksimum). [39, 40] Upotreba različitih ultrazvučnih mašina sa različitim frekvencijama pretvarača takođe može biti od uticaja. [39, 40] 4. Vrednost SYNTAX skora ≥ 1 je još jedna cut off vrednost koja bi se mogla shvatiti kao preniska, (17) međutim, namera je bila da se identifikuje svako prisustvo ateroskleroze, bez obzira na njen značaj. 5. Cut off vrednost Ca skora > 300 je izabrano jer se prethodno pokazala povezana sa znatno povećanim rizikom od KVB, međutim taj rizik je primećen kod pacijenata sa Ca skorom > 100 takođe. (41) 6. Iz etičkih razloga nije bilo moguće uraditi selektivnu koronarografiju kod bolesnika sa negativnim SEHO testom.

6 ZAKLJUČCI

U našem ispitivanju smo pokazali da bolesnici sa hroničnim reumatskim oboljenjima imaju 2-3 puta veći rizik za nastanak koronarne bolesti, kao i da većina bolesnika ima i povećan IMT indeks.

Smatra se da je glavni razlog nastanka i koronarne i karotidne bolesti inflamacija koja dovodi do endotelne disfunkcije koja je prvi korak u nastanku aterosklerotskog plaka.

- Od neinvazivnih dijagnostičkih metoda za dijagnozu koronarne i karotidne bolesti kod ovih bolesnika najbolju senzitivnost ima SEHO test, koju preporučuje i Evropsko udruženje reumatologa kao metodu za skrining koronarne bolesti kod ovih bolesnika.
- Pokazali smo da je SYNTAX skor jako koristan za određivanje težine koronarne bolesti kod ovih bolesnika i imao je odličnu korelaciju sa Ca skrom.
- Takođe smo pokazali smo da adekvatna terapija kod ovih bolesnika, pre svega lekova koji modifikuju bolest kao i biološke terapije, značajno uticala na smanjenje učestalosti koronarne bolesti, ali ne i karotidne bolesti.
- Pokazali smo i da ESC RISC skor ne koreliše dobro sa učestalošću i koronarne i karotidne bolesti, što nam govori da postojeći kalkulatori rizika nastanka koronarne bolesti nisu dovoljni za ove grupu bolesnika i da je potrebno razviti nove koje će nam omogućiti bolju stratifikaciju rizika za ovu grupu bolesnika.
- H₂PHEF skor ima snažnu prediktivnu vrednost za prisustvo ateroskleroze kod bolesnika sa hroničnim reumatskim oboljenjima, što ukazuje na potrebu izračunavanja ovog skora kod ovih bolesnika u cilju otkrivanja subkliničke ateroskleroze.

7 LITERATURA

1. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, and Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun; 55(6): 249.
2. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11:693–694.
3. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1571-9.
4. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28
5. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):412-20.
6. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622-8.e1.
7. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):231-8.
8. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690-7.
9. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24(3):445-51.
10. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1072-7.
11. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Lond)*. 2001;1(1):18-21.
12. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):348-53.
13. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):179-83.
14. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):64-9.
15. Pincus T, Larsen A, Brooks RH, Kaye J, Nance EP, Callahan LF. Comparison of 3 quantitative measures of hand radiographs in patients with rheumatoid arthritis: Steinbrocker stage, Kaye modified Sharp score, and Larsen score. *J Rheumatol.* 1997;24(11):2106-12.

16. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Relationships of the stand-up time to falls and fractures in patients with rheumatoid arthritis: Results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(2):246-53.
17. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Wilson M, Nevill AM, Koutedakis Y, et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):188-94.
18. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitis GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):450-62.
19. Wearn JT. Cherish the capacity to change. *Calif Med.* 1967;106(5):375-81.
20. Green JH. William Charles Wells, 1757-1817. *Nature.* 1957;179(4568):997-9.
21. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitis GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7(7):1-24.
22. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 5:v3-11.
23. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):390-400.
24. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1403-5.
25. Sandoo A, Kitis GD, Carroll D, Veldhuijzen van Zanten JJ. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R117.
26. Sandoo A, Dimitroulas T, Hodson J, Smith JP, Douglas KM, Kitis GD. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1145-52.
27. Corrales A, González-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):722-7.
28. Panoulas VF, Douglas KM, Millionis HJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1477-82.
29. Cohen Tervaert JW. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res.* 2011;34(4):443-4.
30. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015;116(6):1022-33.
31. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Gabriel S, Sfrikakis PP, Pohost GM, Kitis GD. Why currently used diagnostic techniques for heart failure in rheumatoid arthritis are not enough: the challenge of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(4):320-31.
32. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Kitis GD. Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance in autoimmune myocarditis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):305-12.
33. Yndestad A, Damås JK, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9(3):236-41.

34. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3413-22.
35. Davis JM, 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2603-11.
36. Wislowska M, Jaszczuk B, Kochmański M, Sypuła S, Sztachman M. Diastolic heart function in RA patients.. *Rheumatol Int*. 2008 Apr;28(6):513-9.
37. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. [Amyloidosis. Also a heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):797-808.
38. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268-74.
39. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik A, Mikkelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(6):422-7.
40. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, Snyder MR, Therneau TM, Roger VL, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2462-9.
41. Marshall LL, Stevens GA. Management of Primary Sjögren's Syndrome. *Consult Pharm*. 2018;33(12):691-701.
42. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):32-5.
43. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas LI, Kitas GD, Daoussis D. Primary Sjögren's Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):447-54.
44. Stergiou IE, Chatzis L, Papanikolaou A, Giannouli S, Tzioufas AG, Voulgarelis M, Kapsogeorgou EK. Akt Signaling Pathway Is Activated in the Minor Salivary Glands of Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 14;22(24):13441.
45. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab Therapy for Primary Sjogren's Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 2;12:731122.
46. Lee YJ. Is the anti-centromere antibody a marker for a distinct subset of polyautoimmunity in Sjogren's syndrome?. *Korean J Intern Med*. 2021 Nov;36(6):1323-1326.
47. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047.
48. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(20):354-61.
49. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Old and new therapeutic targets. *J Autoimmun*. 2020;110:102364.
50. Sada PR, Isenberg D, Ciurtin C. Biologic treatment in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):219-30.
51. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017;182:48-54.
52. Zanatta E, Colombo C, D'Amico G, d'Humières T, Dal Lin C, Tona F. Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22).
53. Rachapalli SM, Kiely PD, Bourke BE. Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):587-90.

54. Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, Leu HB, Hsu CY, Huang PH, et al. Primary Sjögren's Syndrome and the Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Study. *Acta Cardiol Sin.* 2013;29(2):124-31.
55. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
56. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):631-55.
57. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1994;330(26):1871-9.
58. Fan Y, Hao YJ, Zhang ZL. Systemic lupus erythematosus: year in review 2019. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(18):2189-96.
59. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3.
60. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:27-32.
61. Tunnicliffe D, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(10):1440-52.
62. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1043-53.
63. Gu MM, Wang XP, Cheng QY, Zhao YL, Zhang TP, Li BZ, et al. A Meta-Analysis of Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest.* 2019;48(5):505-20.
64. Chiffot 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.
65. 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.
66. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165-70.
67. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1788-92.
68. 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.
69. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):223-40.
70. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208-19.
71. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(9):530-6.
72. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753-64.

73. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(3):310-21.
74. Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. [Systemic sclerosis: pathophysiology of a multifaceted disease]. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1903-15.
75. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v2-4.
76. Abraham Đ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii3-7.
77. Steen VD, Engel EE, Charley MR et al. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1996;23:646–9.
78. 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.
79. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:161–70.
80. Quéméneur T, Mouthon L, Cacoub P, Meyer O, Michon-Pasturel U, Vanhille P, et al. Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(1):1-9.
81. 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.
82. BNevskaia 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.
83. 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.
84. 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.
85. Lammi MR, Saketkoo LA, Okpechi SC, Ghonim MA, Wyczechowska D, Bauer N, et al. Microparticles in systemic sclerosis: Potential pro-inflammatory mediators and pulmonary hypertension biomarkers. *Respirology.* 2019;24(7):675-83.
86. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug;65(8):1953-62.
87. Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):875-80.
88. Cutolo M, Smith V, Furst DE, Khanna D, Herrick AL. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl_5):v45-v8.
89. Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, Codullo V, Di Battista M, Guiducci S, et al. One year in review 2018: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 113(4):3-23.
90. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4):101428.
91. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):459-74.
92. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.

93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Kerr LD, Spiera H. Myocarditis as a complication in scleroderma patients with myositis. *Clinical cardiology*. 1993 Dec;16(12):895-9.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(1):87-102.
108. 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.
109. Tadic M, Kersten J, Nita N, Schneider L, Buckert D, Gonska B, et al. The Prognostic Importance of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Cardiomyopathies, Connective Tissue Diseases, Coronary Artery Disease, and Congenital Heart Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6).

110. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:58-73.
111. 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.
112. Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2078-2090.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):399-408.
118. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *Bmj*. 2018;360:k504.
119. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke DA, de Boer MJ, Bremerich J, Garcia EV, et al. Imaging the myocardial ischemic cascade. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(8):1249-63.
120. Picano E, Pasanisi E, Venneri L, Agrusta M, Mottola G, Sicari R. Stress echocardiography. *Curr Pharm Des*. 2005;11(17):2137-49.
121. Heo R, Nakazato R, Kalra D, Min JK. Noninvasive imaging in coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014;44(5):398-409.
122. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
123. Rumbinaitė E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Vieželis M, Čėponienė I, Lapinskas T, Žvirblytė R, et al. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(6):331-9.
124. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*. 2014;129(10):1129-38.
125. Nguyen HL, Liu J, Del Castillo M, Shah T. Role of Coronary Calcium Score to Identify Candidates for ASCVD Prevention. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):53.
126. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. *Coronary CT Angiography*. StatPearls. Treasure ISLEnd (FL): StatPearls Publishing

127. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC, Andreini D, Verdecchia M, Fusini L, et al. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2020;300:276-81.
128. Achenbach S. Computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1919-28.
129. Dendukuri N, Chiu K, Brophy JM. Validity of electron beam computed tomography for coronary artery disease: asystematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2007;5:35.
130. Al Badarin FJ, Malhotra S. Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease with SPECT and PET. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7):57.
131. Pyxaras SA, Wijns W, Reiber JHC, Bax JJ. Invasive assessment of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(3):860-71.
132. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1797-804.
133. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
134. Jafary FH. Devereux formula for left ventricular mass--be careful to use the right units of measurement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(6):783.
135. 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):1-39.e14.
136. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(28):e7410.
137. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86-101.
138. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:367359.
139. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11.
140. Wu XF, Huang JY, Chiou JY, Chen HH, Wei JC, Dong LL. Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):2209.
141. Løgstrup BB, Olesen KKW, Masic D, Gyldenkerne C, Thrane PG, Ellingsen T, et al. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1182-8.
142. Saghir MK, Attenhofer Jost C, Warrington KJ, Cha SS, Pellikka PA. Exercise echocardiography in rheumatoid arthritis: a case-control study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(11):1228-31.

143. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2324-36.
144. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3045-53.
145. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R54.
146. Alizade E, Avcı A, Açar G, Fidan S, Öcal L, Bulut M, et al. The relationship between rheumatoid factor levels and coronary artery lesion complexity and severity in patients with stable coronary artery disease. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2015;11(1):26-31.
147. Hegde M, Rajendran R. SYNTAX Score in Patients with High Computed Tomography Coronary Calcium Score. *J Clin Imaging Sci.* 2016;6:46.
148. Cappelletti A, Astore D, Godino C, Bellini B, Magni V, Mazzavillani M, et al. Relationship between Syntax Score and prognostic localization of coronary artery lesions with conventional risk factors, plasma profile markers, and carotid atherosclerosis (CAPP Study 2). *Int J Cardiol.* 2018;257:306-11.
149. Toutouzas K, Sfrikakis PP, Karanasos A, Aggeli C, Felekos I, Kitis G, et al. Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):76-80.
150. Lindhardsen J, Ahlehoff O, GiSLEson GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):929-34.
151. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
152. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1211-20.
153. Hansen PR, Feineis M, Abdulla J. Rheumatoid arthritis patients have higher prevalence and burden of asymptomatic coronary artery disease assessed by coronary computed tomography: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2019;62:72-9.
154. Aviña-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, Choi HK, Sayre EC, Rahman MM, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):68-75.
155. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-21.
156. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.

157. Davis JM, 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Therneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):820-30.
158. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70.
159. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1551-67.
160. Saba L, Jamthikar A, Gupta D, Khanna NN, Viskovic K, Suri HS, et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? *Int Angiol.* 2019;38(6):451-65.
161. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1995;26(3):386-91.
162. Ristić GG, Lepić T, Glisić B, Stanisavljević D, Vojvodić D, Petronijević M, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1076-81.
163. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1395-400.
164. Ristić GG, Subota V, Lepić T, Stanisavljević D, Glišić B, Ristić AD, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis and Low Cardiovascular Risk: The Role of von Willebrand Factor Activity. *PLoS One.* 2015;10(8):e0130462.
165. Alenghat FJ. The Prevalence of Atherosclerosis in Those with Inflammatory Connective Tissue Disease by Race, Age, and Traditional Risk Factors. *Sci Rep.* 2016;6:20303.

Lista skraćenica:

A- punjenje leve komore kao rezultat na predkomorske kontrakcije
Anti CCP -grupa antitela perinuklearnog faktora..
Anti SCL 70-anti topoizomeraza antitela
ANA-antinuklearna antitela.
APL-antifosfolipidni antitela.
ACEI -Angiotensin konvertujućí enzim inhibitor
ARB-Antagonisti angiotenzina II
AF-Pretkomorska fibrilacija
Asc Ao-Ushodna Aorta
Anti RO/SSA Anti sjogren sindrom srodna antitela.
Anti LA/SSB Sjogren sindrom antigen B.
Anti CD20Ab-antitela protiv receptor anti CD20.
Anti CD22 Ab-antitela protiv receptor CD22.
BB-beta blokatori
BMI-indeks telesne mase
BSA-indeks telesnemase indeksiran površinom tela
CABG-koronarno aortalno By-pass premošćavanje
Cx-cirkumfleksna arterija
CTD-sistemske bolesti vezivnog tkiva
CDE Kolor Doppler ehokardiografija
CW- Kontinualni Doppler
CCA-zajednička karotidna arterija
CCb- kalcijum antagonisti
Ca score -Kalcijumski skor
CRP-C reaktivni protein.
CNS-centralni nervni sistem.
DCM-dilataciona kardiomiopatija
DM-dijabetes mellitus
DT-deceleraciono vreme
2D- Dvodimenzijaska ehokardiografija
ECA- spoljasnja karotidna arterija
ESC-Evropsko udruzenje kardiologa
ECM-ekstracelularni matriks.
EF-Ejekciona frakcija
E/A-mitralni profil
E/e' -odnos ranog punjenja leve komore i ranog diastolnog pokretanja mitralnog anulusa
(ET-1)-endotelin 1.
EPC-endotelnih progenitornih celija.
ESC RISC Score-skor koj procenjuje celokupni kardijalni rizik
FS- frakcija skracenja
FMV-protok zavisna vazodilatacija.
IVS-interventrikularni septum
IL-1 interleukin 1.
Il-6 -interleukin 6 .

IL-10-interleukin 10.
IFN- γ -interferon gama.
IBS-ishemijskom bolešću srca.
IMT-zadebljanje intima-medijalnog kompleksa.
HR-srčana frekvencija
H2FPEF score- ocena verovatnoće srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcijom frakcijom
HFpEF-srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcijom frakcijom
HLP-hiperlipoproteinemija
HOL-holesterol
HDL-lipoprotein visoke gustine
HTA-hipertenzija .
ICA-unutrašnja karotidna arterija
KVB-kardiovaskularna bolest
KB-koronarna bolest
LA-Leva pretkomora
LAV-Volumen leve pretkomore
LAVI-Volumen leve pretkomore indeksiran na telesnu površinu

LM-glavno stablo leve koronarne arterije
LAD-Leva prednja descendents koronarna arterija
LV- Hipertrofija leve komore
LVEDD-Dijametar leve komore u dijastoli
LVESD-Dijametar leve komore u sistoli
LDL-lipoprotein niske gustine
M mod-Jednodimenzionalna ehokardiografija
MR-mitralna regurgitacija
MAPSE-pokretanje mitralnog annulusa u sistoli
MSCT multislasni kompjuter
MRI-Magnetna rezonansa.
MTX-metotrexat
NSAID-nesteroidni antiinflamatorni lekovi
NO-azot monoksid.
(OR)-odnos šanse
PSAP-pulmonalni sistolni arterijski pritisak
PAH-plućna arterijska hipertenzija
Pw-zadnji zid
PPV -pozitivna prediktivna vrednost.
PW -Plusni dopler
PCI-perkutana koronarna intervencija
PET pozitrona emisijna tomografija
p-ANCA-perinuklearni antineutrofilni citoplazmatska antitela
pSjS- primarni Sjogrenovim sindrom
PDGF -trombocitni faktor rasta.
RA- reumatoidni artritis
RF-reuma factor.
RR-relativni rizik.

RV-Dimenzija desne komore
RCA-desnakoronarna arterija
SSc- Sistemska skleroza
SLE- sistemski eritemski lupus
SE-Stres ehokardiografija
SPDK-sistolni pritisak u desnoj komori
Swan Ganz- kateterizacija desnog srca
Syntax score I-anatomski skor koji evaluira kompleksnost i prognozu kod pacijenata podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji
Syntax score II- osim Syntax score I uključuje i komorbiditete
Sm antibody- antismit antitela
SE-sedimentacija
TA-krvni pritisak
TAS-sistolni krvni pritisak
TAD-dijastolni krvni pritisak
TAPSE-pokretanje trikuspidnog anulusa u sistoli
TDE-Transtoraksna Kolor Doppler ehokardiografija
TTE-transtorakalni ehokardiografski pregled
TR-Trikuspidna regurgitacija
TDI-Tkivni Doppler.
TGF-B transformirajućeg faktora rasta.
TNF-alfa inhibitori -inhibitori tumor nekroza faktor alfa
TG-trigliceridi
TH1/TH2 -T helperi 1/Thelperi 2 limfocite.
VDRL-skrining test za sifilis.
VEGF -vaskularnog endotelijalnog faktora rasta
vWF-Von Willebrandovog faktora.

BIOGRAFIJA

Vladimir Vasilev

Rođen 28. januar 1986. godine u Bitolju. Osnovnu školu završio 2000. godine sa odličnim uspehom, kao i gimnaziju Josip Broz Tito 2004 godine, takođe sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Varni, u Bugarskoj upisao 2004. godine, a diplomirao u decembru 2010. sa prosečnom ocenom 9,81.

Govori, čita i piše engleski, makedonski, bugarski i srpski.

Školske 2011. godine započeo specijalizaciju iz interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Skoplju. Specijalistički ispit položio 2015. godine sa odličnim uspehom.

Školske 2015. godine započeo užu specijalizaciju iz kardiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Subspecijalistički ispit položio 23.01.2017. godine sa ocenom 10. Subspecijalistički rad pod nazivom: "Procena funkcionalne značajnosti intermedijarnog suženja na ne-infarktnoj arteriji putem transtorakalne rezerve koronarnog protoka kod pacijenata nakon primarne perkutane koronarne intervencije" odbranio 19. juna 2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu pred komisijom u sastavu: Prof. dr. Branko Beleslin, Prof. dr. Ana Đorđević Dikić, Prof. dr. Bosiljka Vujisić Tešić.

Doktorske studije započeo 2017. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Zaposlen u Medigroup bolnici, gde i danas radi kao kardiolog.

Autor rada „H2FPEF Score predicts atherosclerosis presence in patients with systemic connective tissue disease“ koj je objavljen u Clinical Cardiology (juni 2021.). Koautor u apstraktu objavljenom u European Heart Journal (avgust 2018.).

Prilog 1.

образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: **Владимир Василев**
Број индекса: **2017/5106**

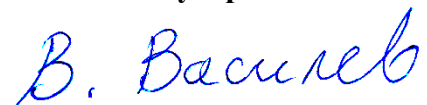
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

**“Предиктори коронарне болести код болесника са реуматоидним артритисом ,
примарним Сјогрен синдромом ,системском склерозом и системским еритемским
лупусом“**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора



Др Владимир Василев

У Београду, 11. јануар 2022.

Prilog 2.

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: **Владимир Василев**

Број индекса: **2017/5106**

Студијски програм: **Кардиологија**

Наслов рада: **“Предиктори коронарне болести код болесника са реуматоидним артритисом , примарним Сјогрен синдромом , системском склерозом и системским еритемским лупусом“**

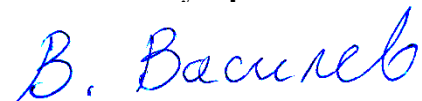
Ментор: **Професор др Арсен Ристић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора



Др Владимир Василев

У Београду, 11. јануар 2022.

Prilog 3.

образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

“Предиктори коронарне болести код болесника са реуматоидним артритисом , примарним Сјогрен синдромом , системском склерозом и системским еритемским лупусом“ која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

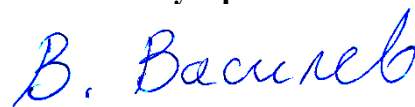
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора



Др Владимир Василев

У Београду, 11. јануар 2022.