

A szív érintettségének vizsgálata szisztémás szklerózisban

Doktori (PhD) értekezés

dr. Költő Gyöngyvér

Témavezető: DR. KOMÓCSI ANDRÁS

Programvezető: Prof. Dr. Czirják László

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola vezetője Prof. Dr. Lénárd László

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Pécs

2014

1 BEVEZETÉS

A szisztémás szklerózis (szkleroderma, SSc) a szisztémás autoimmun kórképek közé tartozó kötőszöveti betegség. Az elmúlt évtizedekben jelentős klinikai- és alap kutatások sokasága ellenére a kórkép etiológiája tisztázatlan maradt. Patogenezisének három fő lépését különítjük el; a *vaszkuláris eltéréseket*, az *immunrendszer* kóros reakcióját, valamint a *fibrózis* kialakulását. A betegség kialakulásának oka teljes egészében ma sem ismert, multifaktoriális eredetűnek tartjuk. A szkleroderma kialakulásában genetikai hajlamot, illetve genetikai károsodást feltételezünk.

A genetikai tényezőkön túl a betegség patogenezisében különös hangsúlyt kapnak a környezeti faktorok, melyek együttes hatására az immunrendszer működését befolyásoló mediátorok (citokinek, kemokinek) felszabadulását, az immunválasz módját (celluláris/humorális válasz) meghatározó Th1/Th2 rendszer megváltozott egyensúlyát, oxidatív szabadgyökök felszaporodását, gyulladásos szövetpusztulást, fokozott kollagén szintézist és az extracelluláris mátrixproteinek depozícióját figyelhetjük meg. Előzőek hatására a mikrovaskuláris tónus és a véralvadásban egyensúlyt fenntartó endoteliális funkció megváltozik, ami a finoman szabályozott vaszkuláris tónus megváltozását és trombotikus irányú folyamatok megindulását eredményezi (1). A tartósan fennálló autoimmun gyulladás, szövet- és szervkárosodást, következményes krónikus funkcionális rendellenességet, végeredményben irreverzibilis károsodást okoz az érintett szervekben. Az alapbetegség kezelésére nem áll rendelkezésünkre oki terápia. A betegek kezelésének célja az életminőség megtartása, a mortalitás javítása három fő patogenetikai tényező befolyásolása által. A kezelés elsősorban a gyulladásos folyamat csökkentésére vagy megállítására, és a különböző szervek jó funkcionális állapotának megőrzésére irányul. Aktív szakaszban az érintett szervek gyulladásának hatékony csökkentése, majd azután a betegek korai rehabilitációja és további követése szükséges.

Az SSc diagnózisának felállítása és terápiájának megválasztása összetett feladat a sokszervi érintettség és a krónikus, gyakran súlyos lefolyás miatt. A bőrön kívül a betegség érintheti az egyes belső szerveket, leggyakrabban a gasztrointesztinális traktust, a tüdőket, a veséket és a szívet. A kardiális érintettség a tüdőérintettség mellett vezető halálokként szerepel (2). A munkacsoportunk meta-analízissel elemezte a szisztémás szklerózis szervi manifesztációit és a betegek halálozási rizikóját. A különböző belső szervi manifesztációk

esetében hasonló mértékben emelkedett mortalitási rizikóval kell számolnunk. Ez a kardiális, intersticiális és pulmonális artériás hipertónia esetén kumulatív 3.15-re megnövekedett halálozási rizikót jelent [95% CI 2.33-4.26]. A renális manifesztációhoz kapcsolódó rizikó emelkedése igen hasonló nagyságrendben volt (HR: 2.76 [95%CI 1.91-4.00]) (2).

A szisztémás szklerózis érinti a magyar lakosságot is, így a betegség korai felismerése, kezelése vitathatatlanul fontos a hazai egészségügyben. Fentiekre tekintettel jelen dolgozat célja a szisztémás szklerózisos betegek kardiális érintettségének pontosabb karakterizálása, mortalitási tényezőinek feltárása, valamint a legfontosabb kockázati és prognosztikai tényezői meghatározása mellett a betegek gondozásában jól alkalmazható markerek vizsgálata volt.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 A szisztémás szklerózis epidemiológiai jellemzői

A szisztémás szklerózis világszerte ismert betegség (3). A közölt incidencia (évente megjelenő új esetek száma) és prevalencia (össz betegek száma) adatok jelentős geográfiai különbségeket mutatnak. A kórkép incidenciája világszerte 1,2-23 eset/millió/év (4). Egy amerikai felmérés a 60-as években 10/millió/év új esetet fedezett fel, míg a 90-es években ez a szám 20/millió/évre nőtt, mely feltehetően a betegség javuló felismerésének köszönhető.

Az SSc prevalenciája 4-126 / millió a korábbi irodalmi adatok alapján (5;6), de az előfordulási gyakoriság megítélése nehéz, mert sok esetben nem, vagy csak későn ismerik fel a betegséget. A Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikája által végzett hazai felmérésében 91/100 000- es prevalenciát észleltek, mely nagyságrenddel tér el a nemzetközi adatoktól (7). Hazánkban több ezer SSc-s beteggel kell számolnunk. Az SSc jellemzően a nők megbetegedése, általában a 40-es életévekben kezdődik. A gyakorlatban a bőrfolyamat kiterjedtsége alapján két fő formáját különítjük el, a diffúz kután (dSSc) és limitált kután szisztémás szklerózist (lSSc). A két csoport a klinikai tünetekben, a belszervi érintettség gyakoriságában és prognózis tekintetében is jelentősen eltér egymástól.

2.2 Belső szervi manifesztációk szisztémás szklerózisban

A belső szervi tünetek ismerete azért fontos, mert a szisztémás szklerózishoz kapcsolódó belszervi érintettség komoly hatással van a betegek mortalitására és morbiditására. Az utóbbi évtizedekben jelentős javulás volt megfigyelhető ezekben a mutatókban. A mortalitási spektrum változásában szerepet játszott mind a terápia javulása, mind a rendszeres szűrőprogramoknak köszönhetően a szövődmények korábbi felismerése (8). Az SSc-s páciensek gondozása belgyógyászati – gasztroenterológiai, nefrológiai, pulmonológiai, kardiológiai – és immunológiai szemléletet igényel. A gyomor-bél rendszer érintettsége a betegek 80-90%-ánál jelentkezik, manifeszt klinikai tüneteket azonban csak a betegek 50%-ában okoz. A nyelőcső a leggyakrabban érintett szerv. A gyomorban elhelyezkedő ritka vaszkuláris malformációként görögdinnye gyomor is kialakulhat. Ez az eltérés okkult vérzés, vagy súlyosabb esetben életet veszélyeztető vérzés forrása is lehet (9). A klinikailag manifeszt szklerodermás veseérintettség a dSSc-ben fordul elő gyakrabban, a betegség első éveiben. Az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátlók használatával jelzett korszak előtt a veseérintettség, pontosabban a szkleroderma renális krízis volt a leggyakoribb halálok. A szkleroderma renális krízis egy életet veszélyeztető állapot, mely malignus hipertóniával, progrediáló veseelégtelenséggel jár. Az ACE gátlók alkalmazása javuló túlélést és egyes esetekben a dialízis kezelés felfüggesztését teszi lehetővé (10;11). Napjainkban a kórkép szív és tüdőérintettségével kapcsolatos mortalitás és morbiditás jelent kiemelt problémát. A tüdő érintettségét illetően a betegek egy részénél csak a - már gyakran súlyos formában jelentkező - tüdőfibrózist észleljük. Azonban, főleg a korai esetekben végzett bronchoalveoláris lavage vizsgálatokkal az alveolusok szintjén játszódó, gyakorta klinikailag tünetmentes gyulladós folyamatokat azonosíthatunk (12). A pulmonális arteriolák károsodása következtében kialakuló pulmonális hipertónia átfedést mutat a kardiális és pulmonális kórfolyamatok közt, mivel a betegek panaszai a következményes jobb szívfél terhelés és jobb szívfél elégtelenség következményei.

A fentiekkel szemben a szív érintettsége SSc-ben a klinikai jelentősége és gyakorisága ellenére kevésbé definiált. A szisztémás szklerózis kardiális manifesztációi igen komoly, a betegség prognózisát befolyásoló szereppel bírnak. A klinikai tünetekkel járó szívér érintettség igen rossz prognosztikai marker (13-16). A modern érában végzett klinikai követéses

vizsgálatok azt igazolták, hogy a szív érintettségéből eredő halálozás gyakori, egyes vizsgálatok eredményei alapján a leggyakoribb halál oka tényezőként szerepel (17).

A szívet érintő primer manifesztációt a szigetszerű miokardiális fibrózis, a diasztolés és ritkábban a szisztolés bal kamra funkció zavara és a koronária áramlási rezerv kapacitás beszűkülése jellemzi. Elsősorban a fibrózissal összefüggésben változatos ingerképzési-, ingerületvezetési zavarok léphetnek fel, jelentősen rontva a betegek életminőségét (18-20). A miokarditisz az esetek egy részében tünetszegényen zajlik. Ezek mellett az SSc-s betegekben akár tamponádot okozó perikarditisz jelenhet meg, amely mechanikai következményeitől függetlenül rossz prognosztikai marker (21;22).

A szisztémás szklerózis szívérítettségének hátterében 10-20%-ban szekunder manifesztáció áll. A szekunder manifesztáció megjelenhet a pulmonális hipertónia illetve a tüdő fibrózis miatt kialakult jobb szívfél terhelés, valamint a szisztémás hipertenzió okozta bal kamra hipertrófia képében.

A kórképben elért javuló túlélés következtében egyre gyakrabban találkozhatunk az SSc-s betegek közt az iszkémiás szívbetegség megjelenésével. A koronária ateroszklerózis klinikai tünettana sokszor atípusos ebben a betegcsoportban, míg koronária eltérések jelenlétét panaszmentes SSc-s betegekben is észlelték (23;24). Emiatt sok esetben nehezen meghatározható, hogy a beteg panaszai a szisztémás szklerózis szívérítettségének vagy az alapbetegségtől független szívbetegségnek tulajdoníthatóak. Különösen fontos tény, hogy a primer kardiális manifesztáció, a tüdőbetegség és a PAH kapcsán kialakult cor pulmonale tünettana jelentős átfedést mutat, ami nagyon megnehezíti a diagnózis felállítását.

2.3 Nátriuretikus peptidok mint a kardiális érintettség

markerei SSc-ben

A pulmonális hipertónia minél korábbi felismeréséhez és kezeléséhez a jelenleg érvényben lévő ajánlások a betegek rendszeres kardiológiai ellenőrző vizsgálatát javasolják. A PAH fennállásának és a súlyosság fokának becslésére alapvető és objektív módszer az évenkénti kontroll echokardiográfiás vizsgálat. Az echokardiográfiával számított jobb kamrai szisztolés nyomás általánosságban kiváló korrelációt mutat az invazív módon mért pulmonális nyomásértékekkel. Ugyanakkor álpozitív és álnegatív vizsgálatok egyaránt előfordulnak. A non-invazív diagnosztika korlátozottságai miatt - a kisvérköri nyomás-

viszonyok direkt mérésére - a jobb szívfél katéterezés az általánosan elfogadott vizsgálóeljárás a PAH diagnózisának felállításához (25). A diagnózis megerősítésére és a helyes prognózis felállítására jelentős igény merül fel további kiegészítő markerekre.

A szívelégtelenség diagnosztikájában rutinszerűen alkalmazott marker a plazma B-típusú nátriuretikus peptid (BNP), vagy a stabilabb, hosszabb féléletidejű N-terminális proBNP (NT-proBNP) peptid fragmentum szérumszintjének mérése, mely hamar elismert módszerre vált a PAH felismerésében (26;27). Az NT-proBNP szint jól korrelál a pulmonális hemodinamikai és funkcionális paraméterekkel, így a hosszú távú követésben, a terápiára adott válasz értékelésében is jelentős szerepet játszik (28). A nátriuretikus peptidek szerepe SSc-ben nem csak a PAH diagnosztikájában, hanem az SSc primer és szekunder szívérintettség jelzésében is szerepet kap. Több bizonyítékon alapuló vizsgálat támasztja alá a biomarkerek kiegészítő szerepét a kardiális képződés mellett. A nátriuretikus peptid szintek emelkedése megbízhatóan jelzi mind a bal-, mind a jobb szívfél károsodását. Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint az NT-proBNP szintje együtt emelkedik a pulmonális artériás nyomással, és negatívan korrelál a bal kamrai kontraktilitással. Ezért az NT-proBNP segítséget jelent a bal kamrai csökkent kontraktilitás, és a szív érintettségének felismerésében is (29). A nátriuretikus peptidek szintje megemelkedik mind a jobb-, mind a bal kamrai szisztolés és/vagy diasztolés diszfunkció esetén, sőt még a miokardium iszkémiája is emeli a nátriuretikus peptidek szintjét (29). Kevés adat van azonban arról, hogy az SSc-s betegek szűrésekor meghatározott nátriuretikus peptid szintek emelkedett értéke mennyire jelzi előre a hosszú távú prognózist. A pontos válaszhoz követéses vizsgálatokra van szükség.

2.4 A diasztolés funkciózavar szisztémás szklerózisban

A szkleroderma kardiális manifesztációinak klinikai felismerése összetett, gyakran kihívásokat támaztó feladat. A bal kamra szisztolés diszfunkciója nem túl gyakori SSc-ben, de a súlyosan csökkent ejekciós frakció kezelése kihívást jelent (30;31). Az EUSTAR MYOCARDIUM vizsgálat során 5.4%-osnak találták a csökkent bal kamra funkció gyakoriságát. A csökkent bal kamra ejekciós frakcióra (LVEF) hajlamosító, független tényezőként azonosították a kor, a férfi nem, a miozitisz, a digitális fekélyek kialakulása, valamint a pulmonális érintettség együttes jelenlétét. A kalcium-csatorna blokkolóval történő kezelés védő szerepűnek bizonyult. A bal kamrai diasztolés diszfunkció előfordulása azonban sokkal gyakoribb, de felismerése, a diszfunkció mértékének megállapítása nagyban

vizsgáló és vizsgálati módszerfüggő. Míg a szisztolés bal kamra funkció vizsgálatára jól kiforrott echokardiográfiás módszerek állnak rendelkezésre, a diasztolés diszfunkció igazolása nagyobb kihívást jelent. Hagyományosan elsősorban a mitrális beáramlási görbe tulajdonságait elemezzük, elsősorban az E/A hányados mérése terjedt el. A korai diasztolés diszfunkció felismerésére ennél sokkal szenzitívebb módszerek, mint a szöveti Doppler echokardiográfia (TDI) és a napjainkban egyre fejlődő speckle-tracking alapú „strain rate” technikák használata alkalmasabb (32). A diasztolés diszfunkció kialakulásának módja, a progresszió jelentőségének megítélése a szisztémás szklerózisos betegek hosszú távú követésével valósítható meg.

3 CÉLKITŰZÉSEK

A szisztémás szklerózis kardiális érintettségének, súlyosságának és a túlélést befolyásoló paramétereknek megítélése a klinikai kép globális felmérése, az elérhető laboratóriumi és vizsgálati eredmények együttes értékelésével lehetséges. A tervezett hosszú távú követéses vizsgálatokkal az alábbi célkitűzéseink voltak:

1. A koronária betegség, a mikrovaszkuláris diszfunkció és a pulmonális hipertónia együttes fennállása befolyásolja a túlélést és a klinikai lefolyást SSc-ben. Mivel a szívérintettség ilyen irányú megközelítésével annak gyakoriságát megadó hosszú távú vizsgálati adat nem állt rendelkezésre, egyik fő célkitűzésünk volt a különböző kardiális manifesztációk túlélésre gyakorolt hatásának tanulmányozása.
2. A nátriuretikus peptid szintek meghatározása széles körben elterjedt a klinikai gyakorlatban és a klinikai vizsgálatokban egyaránt a szívérintettség súlyosságának megítélésében. A klinikai tünetekkel járó szívérintettség kapcsolatát tanulmányoztuk a keringő N-terminális A- és B-típusú nátriuretikus peptid szintekkel. Továbbá célkitűzésünk volt prospektív tanulmány keretén belül beválogatott nagyszámú SSc-s beteganyagban a betegek követésével a nátriuretikus peptid szintek prognosztikus értékének elemzése az eseménymentes túlélés vonatkozásában.
3. Tanulmányoztuk a bal kamrai diasztolés diszfunkció prognosztikai szerepét SSc-ben a kardiovaszkuláris mortalitás tekintetében, valamint elemeztük a diasztolés funkció romlását jelző echokardiográfiás paraméterek hosszú távú alakulását.

4 MÓDSZEREK

4.1 Beteganyag, módszerek

A Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinika egy nagy hagyományokkal rendelkező szkleroderma centrum, melynek rendszeres gondozásában évente 200-250 szisztémás szklerózisos beteg áll. A nagyszámú gondozott beteganyag tette lehetővé számomra a PTE Szívgyógyászati Klinika munkacsoportjának tagjaként a betegség aktivitásának, súlyosságának és a túlélést befolyásoló paramétereknek vizsgálatára tervezett longitudinális tanulmányok végzését.

Ebben a fejezetben részletezzük mindhárom követéses vizsgálat beteg beválasztási és kizárási kritériumait, alap vizsgálatait. Az egyes vizsgálatokban ettől eltérő módszereket külön ismertetjük.

4.1.1 Követéses vizsgálataink közös beválasztási és kizárási kritériumai

A szisztémás szklerózis diagnózisának megállapítása a nemzetközileg elfogadott kritériumrendszer szerint történt (33;34). Vizsgálatainkat előzetes betegtájékoztató és beleegyezést követően folytattuk. Az invazív vizsgálatokból kizárásra kerültek azok, akiknél jelentősen csökkent bal kamrai ejekciós frakciót (<30%) vagy súlyos billentyűbetegséget észleltünk. Szintén nem végeztünk további vizsgálatot azoknál, akiknél súlyos tüdőfibrózis (FVC <50%) igazolódott.

A résztvevő betegek egy alap fizikális vizsgálatot, EKG-t, echokardiográfiát és 6 perces járástesztet magába foglaló kardiológiai szakvizsgálaton estek át. A kardiovaszkuláris funkciók kapacitást a New York Heart Association (NYHA) klasszifikáció alapján határoztuk meg. A tüdő érintettsége mellkasröntgen, légzésfunkciós vizsgálat és az intersticiális tüdőbetegség gyanúja alapján kiválasztott betegek esetén nagyfelbontású tüdő CT (HRCT) vizsgálattal került megállapításra. A vizsgálatba való bevonáskor rögzítettük a Raynaud-jelenség kezdetének idejét, azonban az SSC fennállásának időtartamát az első SSC-hez köthető nem Raynaud-jelenség megjelenésétől vettük figyelembe.

- Szívkatéteres vizsgálatot a klinikum és a vizsgálati leletek alapján pulmonális hipertónia (**„feltételezett PAH” csoport**) és koronária betegség (**„feltételezett ISZB” csoport**) gyanúja esetén végeztünk.
- A **„feltételezett PAH” csoportba** kerülés kritériuma a trikuszipidális billentyűn mért regurgitáció sebessége nagyobb, mint 3m/s vagy 2.5-3m/s közötti és egyéb okkal nem

magyarázható a nehézlégzés; echokardiográfiával igazolt jobb kamrai hipertrófia, dilatáció vagy D jel, vagy terhelésre jelentkező nehézlégzés és légzésfunkciós vizsgálaton észlelt CO diffúziós kapacitás (DLCO) diszproporcionális csökkenése volt. (FVC/DLCO > 1.8) (25).

- A „**feltételezett ISZB**” csoportba azok a betegek kerültek, akik a fizikai terhelhetőségük csökkenéséről, fizikai terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom vagy légszomj jelentkezéséről számoltak be, ha terhelhetőségük mértéke megfelelt a NYHA II.-III. kategóriának, vagy 6 perces járásteszt alatt teljesített távolság <380m volt és nem álltak fenn a „**feltételezett PAH**” csoportba sorolás feltételei.

A szívkatéterezés során mind a „**feltételezett PAH**” csoportba, mind a „**feltételezett ISZB**” csoportba tartozóknál jobb szívfél katéterezést és intrakoronáriás nyomásméréssel kiegészített koronária angiográfiát végeztünk.

4.1.2 A három vizsgálat speciális szempontjai a betegek beválasztáskor

- A. A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának elemzéséhez a vizsgált betegpopulációt 2006 januárjától 120 konsekutív SSc miatt gondozott beteg képezte, a fentiekben részletezett beválasztási és kizárási kritériumok alapján.
- B. A nátriuretikus peptidok prognosztikus értékének vizsgálatakor 2007 januárjától novemberig egymás után az éves kardiológiai ellenőrző vizsgálaton megjelent SSc-s betegeket vontuk be prospektív módon. A további vizsgálatokból kizárásra kerültek azok, akiknél a nátriuretikus peptid szintet köztudottan befolyásoló tényezőt, jelentősen csökkent bal kamrai ejekciós frakciót (<30%), súlyos veseérintettséget (kreatinin >150 μ mol/L), vagy súlyos billentyűbetegséget észleltünk. A betegeket 5 éven keresztül, évenként hívtuk vissza kardiológiai kontroll vizsgálatra.
- C. A diasztolés diszfunkció prognosztikai szerepének vizsgálatakor a protokoll szerinti éves kardiológiai szakvizsgálaton megjelent SSc-s betegeket vontunk be 2006-ban 3 hónapon keresztül. Nem végeztünk további vizsgálatot súlyosan csökkent bal kamra funkció (EF <30%), súlyosan csökkent jobb kamrai szisztolés funkció (trikuspidális anuláris S <9 cm/s (35)), pitvarfibrilláció, súlyos billentyűbetegség esetén, továbbá műbillentyű beültetést követően. Kontrollcsoportunk 23 egészséges önkéntesből (átlag életkoruk 53 \pm 10 év, 17 nő) állt.

4.2 Követés

A bevonást követően 5 éven keresztül klinikai tünetek hiányában is elvégeztük az előző fejezetben részletezett vizsgálatokat. Amennyiben a beteg nem tudott részt venni a vizsgálaton, telefonon tartottuk vele a kapcsolatot és a gondozó immunológus szakorvossal is konzultáltunk. Az elhunyt betegek orvosi dokumentációját összegyűjtöttük, kikérdeztük a hozzátartozókat és a halál előtti utolsó kezelőorvost. A halál okát reumatológusokból és kardiológusokból álló csoport határozta meg. Kardiovaszkuláris halálozást állapítottunk meg, ha halálokként miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál vagy szívelégtelenség igazolódott. Abban az esetben, ha a halál pontos időpontja nem volt ismert, a túlélést a legutolsó kardiológiai, vagy immunológiai kontroll vizsgálaton történt megjelenésig, illetve a kórházi számítógépes rendszerben fellelhető utolsó dokumentációig vettük figyelembe.

4.3 Vizsgálati végpontok

A. A kardiális érintettség egyes komponenseinek hosszú távú követése során vizsgáltuk a kardiovaszkuláris eseménymentes túlélést, a kardiovaszkuláris betegség okozta halálozást a pulmonális hipertónia, a koronária beteg, a mikrovaszkuláris diszfunkció csoportokban, illetve a teljes beteg populációban. Emellett vizsgáltuk a szisztémás szklerózisos betegek kardiovaszkuláris eseménymentes túlélését a katéterezés során igazolt eltérések számának függvényében (egy, két, vagy három érbetegség egyidejű fennállása) a teljes kohort túlélési adataihoz képest.

B. A nátriuretikus peptidek prognosztikus értékének vizsgálata során az eseménymentes túlélést vizsgáltuk. Elkülönítő ismérvek tekintettük a követési idő alatt kialakult szimptomás szívérítettség, mint a pulmonális hipertónia, bal kamra szisztolés diszfunkció kialakulását (<50% ejekciós frakció), és a nem halálos kimenetelű szívinfarktus vagy koronária revaszkularizáció (MACE-Major Adverse Cardiac Events) bekövetkezését. Meghatározó fő végpontnak tekintettük az előzőleg említett események és a halálozás összességét öt év alatt.

C. A diasztolés diszfunkció prognosztikai vizsgálatakor a diasztolés funkciót jelző paraméterek (LVM index, bal pitvari térfogat és a laterális E' értékek) és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggését kerestük.

4.4 Echokardiográfia

4.4.1 Általános echokardiográfias protokoll

A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának vizsgálatokor, és a nátriuretikus peptidek prognosztikai szerepének vizsgálatokor a nagy beteganyag miatt rutin echokardiográfias vizsgálatot végeztünk.

A vizsgálatok Aloka ProSound 5500 (Aloka Co. Ltd, Tokyo, Japan) szívultrahang készülékkel történtek. Standard 2D és M mód echokardiográfias vizsgálat során üregméreteket mértünk, Simpson módszerrel határoztuk meg az ejekciós frakciót. Pulzatis Dopplerrel a mitrális billentyű vitorláinak csúcsánál mértük meg a transzmitrális áramlás paramétereit: a koradiasztolés (E), a késődiasztolés (A) sebességet, majd kiszámoltuk az E/A arányt. A becsült pulmonális szisztolés nyomást a folyamatos hullámú spektrális Dopplerrel mért csúcs trikuszipidális regurgitációs sebesség értékéből a módosított Bernoulli egyenlet alapján határoztuk meg.

$$\text{jobb kamrai szisztolés nyomás} = 4v^2 + \text{jobb pitvari nyomás}$$

Ahol v az echokardiográfiával mért trikuszipidális regurgitáció sebesség. A jobb pitvari nyomás értékét a nagyobb pontosság kedvéért a véna cava inferior tágassága alapján következtetett értékkel helyettesítettük.

4.4.2 A diasztolés funkció vizsgálata

A diasztolés diszfunkció prognózisának felmérésekor speciális szempontokat vettünk figyelembe. Az echokardiográfias vizsgálatot beválogatáskor és az öt éves kontoll vizsgálatkor azonos ultrahang készülékkel, ugyanaz a vizsgáló végezte. Alap echokardiográfias vizsgálatot kétdimenziós (2D) és M-mód módszerekkel végeztünk parasternális hossz- és rövidtengelyből, csúcsi két- és négyüregi metszetekből. M-mód echocardiográfiával mértük a bal kamra végszisztolés és végdiasztolés átmérőit ($LVIDd$), valamint diasztolében a septum ($SWTd$) és a hátsó fal ($PWTd$) vastagságát. A bal kamrai izomtömeget (LVM) a Devereux formula segítségével számítottuk ki:

$$LVM = 0.8x(1.04[(LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVID)^3]) + 0.6g$$

Az LVM testfelszínre korrigált értéke a bal kamrai izomtömeg index (LVM index) (36). Meghatároztuk az E/A arányt is.

Ebben a vizsgálatban a hagyományos echokardiográfiás módszeren kívül a diasztolés funkciózavart érzékenyebben jelző szöveti Doppler technikát is alkalmaztuk. A pulzatilis TDI mérések csúcsi négyüregi nézetből, a mitrális anulus szintjében laterálisan, és a trikuszipidális anuluson történtek, a minimális szükséges erősítést használva. Megmértük a laterális anuláris csúcs szisztolés (S) és kora diasztolés (E') longitudinális sebességeket. Kiszámítottuk az E/E' arányt. A vizsgálatok szimultán EKG regisztrálás mellett történtek, három mérés eredményét átlagoltuk. A maximális bal pitvari volument csúcsi négyüregi és kétüregi nézetből Simpson módszerrel határoztuk meg a mitrális billentyű nyitása előtti pillanatban, - a pitvari fülcse és a pulmonális vénák kihagyásával - majd a kapott értéket testfelszínre (BSA) normalizáltuk (bal pitvari térfogat index; LA térfogat index).

4.4.2.1 Diasztolés diszfunkció csoportosítása

A betegeket négy csoportra osztottuk:

- I. csoport: normális diasztolés funkcióval (laterális $E' \geq 10$ cm/s)
- II. csoport: károsodott relaxációval (laterális $E' < 10$ cm/s, $E/A < 0.8$)
- III. csoport: pszeudonormális mintával (laterális $E' < 10$ cm/s, $E/A 0.8-1.5$)
- IV. csoport: restriktív mintával bíró betegek. (laterális $E' < 10$ cm/s, $E/A \geq 2$)

4.5 Jobb szívfél katéterezés

A vizsgálathoz Swan-Ganz katétert (B.Braun, Melsungen, Németország) pozícionáltunk az egyik fő artéria pulmonális ágba. Abban az esetben, ha a nyugalmi átlagos pulmonális nyomás (mPA) 30 Hgmm alatti volt, 3 perces kéziszúlyozós terhelést alkalmaztunk egy egyenként 1 kg-os súlyzó párral. A betegbevitel idején - a módosított velencei kritérium rendszer alapján - a nyugalmi 25 Hgmm feletti és a terhelésre kialakult 30 Hgmm feletti pulmonális átlagnyomást (SIPAH=stress induced PAH) tekintettük kórosnak, ha a pulmonális kapilláris éknyomás nem emelkedett 15 Hgmm fölé (37). A 2008-ban Dana Point-ban tartott konszenzus konferencia a 2003-as ún. „velencei” klasszifikáció alapelveit megtartotta, belefoglalva az időközben felmerült változásokat (38). Ennek alapján kórosnak tartjuk a pulmonális éknyomás normál (<15 Hgmm) értéke mellett a 25 Hgmm-t meghaladó pulmonális artériás középnyomást, míg a 20-25 Hgmm közötti értékeket emelkedettnek, de nem egyértelműen kórosnak definiáljuk (38;39). A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának vizsgálatában mindkét beosztást figyelembe vettük és meghatároztuk a két klasszifikáció közötti esetleges különbségeket. A nátriuretikus peptidek, és a diasztolés

diszfunkció prognosztikai értékének megítélésakor azonban csak a megújított klasszifikációt vettük a pulmonális artériás hipertónia diagnózisának alapjául.

4.6 Koronária angiográfia

Az angiogramokat digitális úton rögzítettük (Philips Integris, Amsterdam, Hollandia). A koronária szűkület mértékének megítélése kvantitatív koronária angiográfia (QCA) segítségével történt. Több vizsgáló mérése közötti különbségek elkerülése végett, az angiográfias kiértékelés off-line történt a klinikai adatokat nem ismerő vizsgáló által.

A koronáriák funkcionális kapacitásának meghatározására intrakoronáriás nyomásmérés alapú koronária rezerv (CFR) meghatározást végeztünk. Az intrakoronáriás nyomásmérésekhez a koszorúérbe speciális, piezoelektromos nyomásmérő drótot vezettünk (RADI Medical, Uppsala, Svédország). Nyugalmi aorta proximális (Pa) és disztális (Pd) nyomásmérést követően 3 ml fiziológiás sóoldat intrakoronáriás passzásidejét mértük nyugalomban és intrakoronáriás papaverinnel (12mg) kiváltott maximális hiperémiában. A passzázsidő mérését mindkét esetben 3 alkalommal végeztük el. A frakcionális áramlási rezerv (FFR) értékét a maximális hiperémiában mért proximális (Pa) és disztális (Pd) nyomás hányadosaként (Pa/Pd) számítottuk. A koronária áramlási rezerv (CFR) értékét hiperémiás és nyugalmi passzázsidő arányaként adtuk meg. Mikrovaszkuláris diszfunkció (MVD) jelenlétét a CFR 2 alatti értéke esetén mondtuk ki, ha az FFR alapján nem volt jelen szignifikáns sztenózis (FFR > 0.75) (40;41).

4.7 Statisztikai vizsgálatok

4.7.1 Általános statisztikai módszerek a három követéses vizsgálatban

A folyamatos változókat átlag és szórás formában adtuk meg, a kategórikus változók esetében, mint szám (százalékos érték) szerepeltetjük. Az analíziseket SPSS szoftverrel végeztük (19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A csoportok közti összehasonlításhoz a változók jellege alapján választott t-tesztet, χ^2 -tesztet, illetve Fisher exact tesztet használtunk. A normálistól eltérő eloszlású változók esetén Mann-Whitney tesztet használtunk a csoportok közötti összehasonlításhoz.

Az eseménymentes túlélést és a teljes túlélést Kaplan-Meier módszerrel határoztuk meg. A Kaplan-Meier görbén túlélési valószínűségeket a követési idő – esetünkben 5 év - függvényében ábrázoltuk.

Több csoportra jellemző túlélési idők összehasonlítását ún. log rang-próbával („log rank-test”) végeztük. Az egyes, kettes, vagy hármas kombinációban igazolt szívbetegségeket log rank test for trend analízissel végeztük. A szignifikancia-szintet $p < 0.05$ értékkel definiáltuk.

A nátriuretikus peptid szintek, és a diasztolés diszfunkciót jelző echokardiográfiás paraméterek prediktív értékét, és az osztópont (cutoff point) érték meghatározását ROC (Receiver Operating Characteristics Curve) görbe analízissel végeztük. A nátriuretikus peptidok küszöbértékét a legmagasabb szenzitivitás és specificitás érték összegénél határoztuk meg. A szenzitivitást és specificitást a következőképpen határoztuk meg:

$$\text{szenzitivitás (\%)} = \frac{\text{valódi pozitív}}{\text{valódi pozitív} + \text{álnegatív}} \times 100$$

$$\text{specificitás (\%)} = \frac{\text{valódi negatív}}{\text{valódi negatív} + \text{álpozitív}} \times 100$$

Kiszámoltuk a pozitív és a negatív prediktív értéket, képlettel kifejezve:

$$\text{pozitív prediktív érték} = \frac{\text{valódi pozitív}}{\text{valódi pozitív} + \text{álpozitív}}$$

$$\text{negatív prediktív érték} = \frac{\text{valódi negatív}}{\text{valódi negatív} + \text{álnegatív}}$$

4.7.2 Egyes vizsgálatokban alkalmazott speciális statisztikai módszerek

A. A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának vizsgálatokor a relatív kockázatot és a megbízhatósági tartományt szervérintettségeket befolyásoló faktorok, SSC alcsoportjai, kardiovaszkuláris rizikófaktorok (életkor, nem, hipertónia, diabétesz, dohányzás), valamint a szív funkciójára utaló paraméterek (EF, trikuszipidális regurgitációs sebesség, NYHA státusz) változókra nézve a Cox egyváltozós analízissel határoztuk meg. A többszörös változós Cox analízis szolgált a regresszió meghatározására azon prediktív változókkal, amelyek az egyváltozós analízisben szignifikáns hatással bírtak. A paraméterek többszörös változós modellbe történő beválasztási határa $p < 0.05$ volt.

B. A nátriuretikus peptid szintek prognosztikai értékének vizsgálatokor a korreláció számítás során, tekintettel a nátriuretikus peptidszint értékek normálistól eltérő eloszlására, az értékeket természetes alapú logaritmussá alakítottuk (lnNT-proBNP). A nátriuretikus peptid szinteket nagyság szerint növekvőleg rendeztük, majd a minimum és maximum értékek által meghatározott tartományt 4 egyenlő részre osztottuk. Az egyes tartományok felső határának értékei lettek a kvantilis értékek (kvartilisek (Q1–4)). A prognosztikai érték

vizsgálatában, a prevalens esetek által képviselt hibák elkerülése céljából a kohortba történt bekerüléskor már ismert kardiovaszkuláris érintettségű betegeket kizártuk a további analízisből. Logisztikai regressziós modellt alkalmaztunk az esélyhányados (hazard ratio, HR) és ennek 95%-os megbízhatósági tartományának (95% konfidencia intervallum (CI)) meghatározására. Szignifikánsnak tekintettük a 0.05 alatti p értéket. Többszörös változós COX analízis modellben vizsgáltuk azon változókat, amelyek az egyváltozós analízissel szignifikánsnak bizonyultak.

C. A diasztolés diszfunkciót jelző echokardiográfiás paraméterek, a bal kamrai izomtömeg index (LVM index) és a bal pitvari térfogat index (LA térfogat index) közti erős korreláció miatt a kollinearitás elkerülése végett két külön modellben vizsgáltuk az említett 2 változót. A diasztolés funkció romlását az alapvizsgálati és a követés során meghatározott echokardiográfiás paraméterek különbségéből (Δ) határoztuk meg. A függő változók esetében lineáris regressziós analízist végeztünk. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha 0.05-nél kisebb volt a p értéke.

4.8 Nátriuretikus peptid szintek meghatározása

A nátriuretikus peptid szinteket perifériás vénás vérmintákból határoztuk meg. A vérvétel az echokardiográfiás vizsgálattal egy időben történt. A betegek fél órát fekvő helyzetben töltöttek a vérminta levétele előtt. A nátriuretikus peptidek N-terminális fragment szintjének a meghatározására a finnországi Oului Egyetem Farmakológiai és Toxikológiai Intézetének laboratóriumában került sor. A peptid szintek méréséhez 2 ml vénás vért vettünk. A mintavétel etilén-diamin-tetraacetát (EDTA) tartalmú, vákuumos, zárt rendszerű vérvételi csővel történt, amelynek adalékanyaga a kalciumionok megkötésével meggátolja a véralvadást. A mintavételt követően a csöveket 1 órán belül 3000 g gyorsulással 10 percen keresztül +4 °C-on lecentrifugáltuk. Ezután a plazma frakciót lefagyasztottuk és -20 °C-on tároltuk a kiértékelésig. A minták NT-proANP és NT-proBNP szintjének meghatározása radioimmunoassay (RIA) eljárással történt. Az eljárás során specifikus antiszérumokat (NT-proANP46-79 és NT-proBNP10-29 ellenes antiszérumok) használtunk (42). A tesztek érzékenységének alsó határa (detekciós limit) 60 pmol/l ill. 40 pmol/l volt (43).

5 EREDMÉNYEK

5.1 A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatása

A vizsgálatban 120 beteg vett részt, a kezdeti keresztmetszeti vizsgálatban 30 szívkatéterezés történt. A betegcsoport, és a kezdeti keresztmetszeti vizsgálat klinikai jellemzőit az **1. és 2. táblázatban** foglaltuk össze.

1. táblázat A vizsgálatba került 120 szisztémás szklerózisos beteg és a 30 kombinált jobb és bal szívfél katéterezésen átesett szisztémás szklerózisos beteg klinikai jellemzői

A vizsgált paraméterek	Teljes betegcsoport (n=120)	Mikrovaszkuláris diszfunkció (MVD) (n=10)	Koronária sztenózis (ISZB) (n=15)	Pulmonális hipertónia (PAH) (n=14)
Kor (év)	55.5±12.8	61.2±12.9	62.6±10.7*	62.4±12.1
ISSc:dSSc	81:39	7:3	10:5	12:2
Nem (férfi:nő)	14:106	2:8	1:14	1:13
Betegségtartam (év)	10.9±8.5	9.2±7.8	11.53±8.36	12±8.1
Kísérőbetegségek				
Hipertónia	52 (43.3%)	3 (30.0%)	9 (60.0%)	8 (57.1%)
Diabétesz mellitusz	3 (2.5%)	1 (10.0%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)
Hiperkoleszterinémia	8 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
Dohányzás	14 (11.7%)	6 (60.0%)*	6 (40.0%)*	4 (28.6%)
Klinikai megjelenési formák				
Raynaud szindróma	117 (97.5%)	10 (100%)	15 (100%)	14 (100%)
Intersticiális tüdőérintettség	78 (65.0%)	6 (60.0%)	9 (60.0%)	7 (50%)
Veseérintettség	2 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nyelőcső érintettség	63 (52.9%)	5 (50.0%)	5 (33.3%)	6 (42.9%)
Miozitisz	6 (5.0%)	1 (10.0%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Szubkután kalcinózis	18 (15.0%)	2 (20.0%)	5 (33.3%)*	4 (28.6%)
Perikarditisz	3 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)
Abnormális Shirmer	39 (32.5%)	3 (30.0%)	3 (20.0%)	4 (28.6%)

Gyógyszeres kezelés				
Cyclophosphamide	24 (21.7%)	4 (40.0%)	5 (33.3%)	3 (21.4%)
Alacsony dóziszú kortikoszteroid	23 (19.2%)	3 (30.0%)	6 (40.0%)	4 (28.6%)
Pentoxifillin	116 (96.7%)	10 (100%)	15 (100%)	13 (92.9%)
Kalcium-csatorna blokkoló	78 (65.0%)	8 (80.0%)	12 (80.0%)	11 (78.6%)
ACE gátló	48 (40.0%)	2 (20.0%)	6 (40.0%)	6 (42.9%)
Spironolakton	42 (35.0%)	6 (60.0%)	11 (73.3%)**	9 (64.3%)
Béta-receptor blokkoló	26 (21.7%)	2 (20.0%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)
H ₂ blokkoló és/vagy proton-pumpa gátló	101 (84.2%)	9 (90.0%)	10 (66.7%)*	10 (71.4%)
Trombocita aggregáció gátló	39 (32.2%)	4 (40%)	11 (73.3%)	8 (57.1%)
Kimenetel				
Halálozás	23 (19.17%)	3 (30%)	4 (26.7%)	3 (21.4%)

Folyamatos változók esetén kétmintás t próbát, gyakorisági változók esetén Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk, összevetve azon betegek adatait, akiknél az adott kardiális kórfolyamat (pulmonális artériás hipertónia, koronária ateroszklerózis vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) igazolódott azon betegekével, akik vizsgálata az adott szempontból negatív eredményű volt *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. A cyclophosphamid kezelést átlagosan 1000mg/havi dóziszú legalább 12 hónapig tartó kezelés, a szteroid kezelést alacsony vagy közepdózisú 12 hónapig tartó kezelésként definiáltuk.

- 2. táblázat A 30 invazív vizsgálaton átesett szisztémás szklerózisos beteg kezdeti keresztmetszeti vizsgálat klinikai jellemzői, pulmonális kivizsgálási és echokardiográfiai jellemzői

	Invazív vizsgálaton átesett betegek (n=30)	Pulmonális hipertónia (n=14)	Koronária sztenózis (n=15)	Mikrovaszkuláris diszfunkció (n=10)
Echokardiográfia				
Ejekciós frakció (%)	61.0±3.3	61.4±3.3	61.0±3.2	61.1±3.1
E/A (n)	1.0±0.3	0.9±0.3	0.9±0.3	1.0±0.2
Légzésfunkció				
FVC (%)	94.0±17.0	101.4±12.7*	97.4±15.6	99,4±12.3
DLCO (%)	56.9±18.0	48.9±13.2*	56.0±17.4	53.6±22.3
DLCO/VA (%)	74.0±23.0	64.5±19.7*	70.1±19.4	63.5±22.7
HRCT (n)				
Bazális fibrózis	17 (56.7%)	7 (50.0%)	8 (53.3%)	6 (60.0%)
Diffúz fibrózis	5 (16.7%)	1 (7.1%)	3 (20.0%)	2 (20.0%)
Lépesméztüdő	3 (10.0%)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Nyugalmi hemodinamika (Hgmm)				
Szisztolés nyomás	144.7±24.8	154.4±23.3*	145.9±27.7	146.6±28.6
Diasztolés nyomás	76.4±13.9	77.1±15.5	75.0±15.3	72.2±19.6
Frekvencia (1/min)	81.2±16.2	81.6±15.4	82.7±16.9	83.2±12.6
Pulmonális kapilláris éknyomás	12.5±4.1	13.0±4.3	13.3±4.3	11.7±4.5
Pulmonális átlagnyomás	21.9±7.5	26.6±7.9***	22.6±9.0	25.5±11.2
Szisztolés pulmonális nyomás	31.9±11.8	38.6±12.9**	32.7±13.8	37.9±16.9
Diasztolés pulmonális nyomás	15.5±5.6	18.8±5.7**	15.7±5.9	16.4±7.2
Perctérfogat (l/min)	5.1±1.1	5.1±0.9	5.1±1.3	5.1±0.9
Pulmonális vaszkuláris rezisztencia (dynes*sec/cm ⁵)	152.0±103.0	214.6±110.4**	151.2±114.6	207.5±112.5
Szisztémás vaszkuláris rezisztencia (dynes*sec/cm ⁵)	1516.4±459.8	1559.6±370.1	1528.6±386.8	1485.1±223

Angiográfiás eltérések (n)				
Kalcifikáció	8 (26.7%)	3 (21.4%)	8 (53.3%)*	2 (20.0%)
Plakkok	18 (60.0%)	11 (78.6%)	15 (100%)*	7 (70.0%)
Sztenózis	15 (50.0%)	9 (64.3%)	15 (100%)*	6 (60.0%)
Elzáródás	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Diffúz szklerózis	7 (23.3%)	3 (21.4%)	7 (46.7%)*	3 (30.0%)
Aneurizma	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (10.0%)
Bridge	2 (6.7%)	0 (0%)	1 (6.7%)	2 (20.0%)
Hinge	19 (63.3%)	8 (57.1%)	9 (60.0%)	8 (80.0%)
Koronária áramlási rezerv^(A)	2.7±1.1	2.6±1.3	2.6±1.2	1.5±0.3***

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

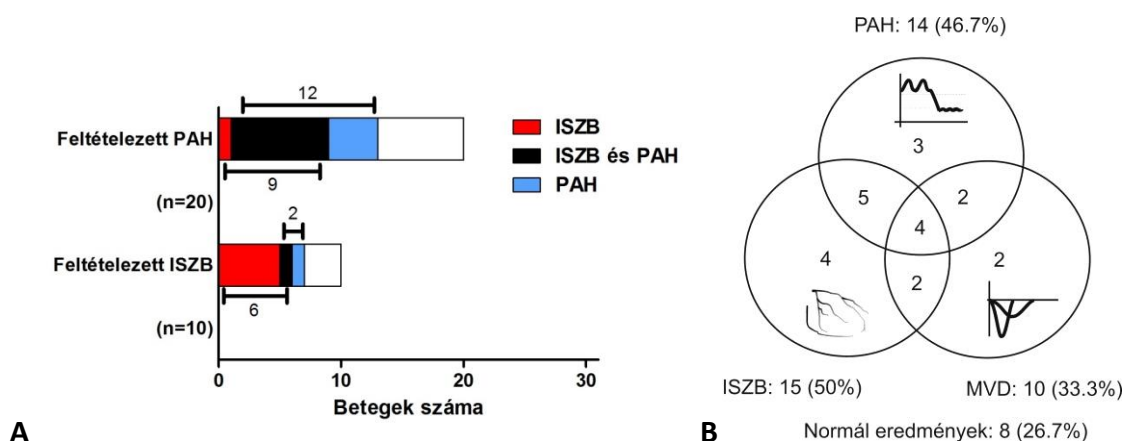
Rövidítések: A: Koronária áramlási rezerv (CFR) értékét a gyógyszer indukálta hiperémiás és nyugalmi átlagos koronária tranzitidő arányából számítottuk

E/A: a korai (E) és késői (A) diasztolés transzmitrális áramlási sebesség aránya, FVC: forced vital capacity, DLCO: CO diffúziós kapacitás, DLCO/VA: alveoláris térfogatra számított CO diffúziós kapacitás

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok tekintetében a hipertónia és a diabétesz gyakoribb volt a „**feltételezett PAH**” csoportban, míg a hiperkoleszterinémia, a férfi nem és az obezitás egyenlően oszlott meg a csoportok közt. A laboratóriumi eredmények tekintetében sem találtunk jelentős különbséget.

30 betegnél végeztünk szívkatéteres vizsgálatot. Össességében 20 esetben „**feltételezett PAH**” további 10 esetben „**feltételezett ISZB**” volt az invazív vizsgálat indikációja. 2 esetben észleltünk súlyos pulmonális fibrózist.

A vizsgálat alapján a 120 SSc-s beteg közt a PAH gyakorisága 11.6% (14/120), az igazolt koronária szűkület 12.5% (15/120), a jelentősen csökkent koronária áramlási rezerv előfordulása 8.3% (10/120) volt. Nyolc esetben ép koronáriákat, ép pulmonális nyomásértékeket és megtartott koronária funkciót észleltünk. Az észlelt kóros eltérések jelentős átfedéseket mutattak **(1.ábra)**. A „**feltételezett PAH**” csoportból 12, a „**feltételezett ISZB**” csoportból 2 betegnél igazoltunk PAH-ot. A koronária angiográfia pozitív volt a „**feltételezett PAH**” csoportban 9 betegnél. Jelentősen csökkent koronária rezerv kapacitást észleltünk a hét betegnél „**feltételezett PAH**” csoportban és három betegnél „**feltételezett ISZB**” csoportban **(1. ábra)**.



1. ábra A katéterezésre került 30 szisztémás szklerózisos beteg vizsgálati eredményei.

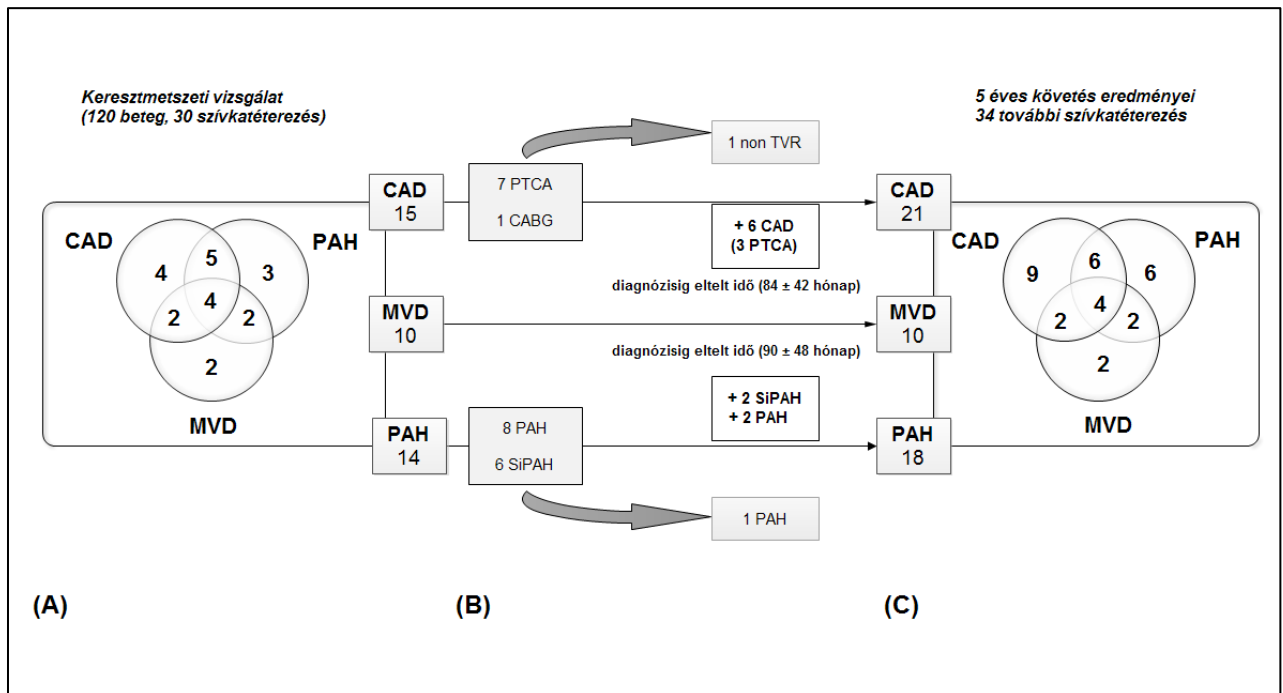
(A) A vizsgálati eredmények a non-invazív vizsgálatok alapján “Feltételezett PAH” és a “Feltételezett ISZB” csoportban. **(B)** Jelentős átfedéseket tapasztaltunk a pulmonális keringésben valamint a mikro és makrovaszkuláris koronária keringésben észlelt eltérések közt (40)

5.1.1 A betegek utánkövetése, klinikai lefolyás

A betegeket 52.7 ± 15.5 hónapig követtük. A vizsgálat alatt 9 beteg utógondozása nem a Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Reumatológiai Klinikáján, hanem a beteg lakhelyéhez közelebb eső reumatológiai centrumban történt. Egy beteg követése maradt el 43 hónapot követően. A betegek 5 éves követése során 23 halálesetet regisztráltunk. A betegek elsődleges halálokaként három esetben malignitás, ugyancsak három esetben pulmonális érintettséghez kapcsolódó infekció, egy-egy esetben intracerebrális vérzés, súlyos malabszorpció és baleset szerepelt. Kardiovaszkuláris halálozás 14 esetben igazolódott; két esetben malignus aritmia, egy esetben miokardiális infarktus, és 11 esetben szisztolés szívelégtelenség vezetett a halálhoz.

A követési idő alatt 34 további szívkatéterezést végeztünk. Összességében a betegek 30%-a esett át invazív vizsgálaton, szükség esetén invazív beavatkozáson **(2. ábra)**.

2. ábra 120 SSC-s beteg kardiális érintettségének változását szemléltető folyamatábra 5 éves követési idő alatt.



A panel: A keresztmetszeti vizsgálatban 22 esetben igazoltunk eltérést. Jelentős átfedést észleltünk a koronária betegség (CAD), pulmonális hipertónia (PAH) és mikrovaszkuláris obstrukció (MVD) csoportok között.

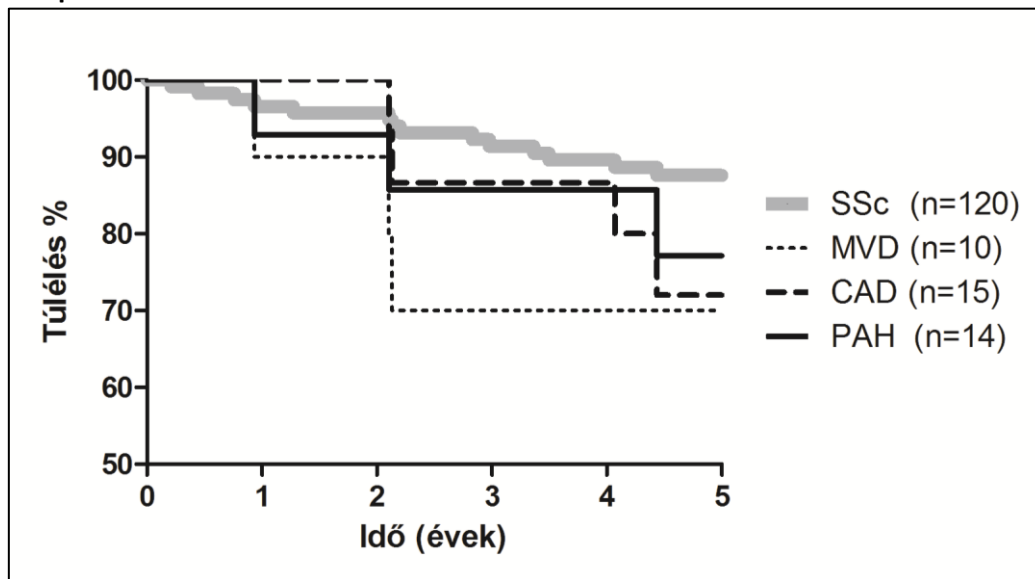
B Panel: Az 5 éves követési idő alatt 34 további katéterezést végeztünk. 6 betegnél koszorúér betegséget, 4-nél pulmonális hipertóniát állapítottunk meg.

A **C Panel** ábrázolja a teljes betegcsoportban diagnosztizált eltérések eloszlását, alakulását.

Rövidítések: PTCA: perkután koronária intervenció; non TVR: non target vessel revaszkularizáció, CABG: koronária artéria bypass műtét, SIPAH (Stress-Induced Pulmonary Arterial Hypertension): Terhelés indukálta pulmonális hipertónia.

A Kaplan-Meier analízissel megállapított 5 éves eseménymentes túlélés az SSC-s betegcsoportban $80.5 \pm 3.7\%$, míg a 30 szívkatéterezésen átesett betegnél $83.1 \pm 6.9\%$ volt ($p = 0.635$). A kardiovaszkuláris halálozás kumulatív gyakorisága a fenti két csoportban 12.4% és 16.9% volt ($p=0.42$) **(3. ábra)**.

3. ábra A szívkatéteres vizsgálatra került 30 SSc-s beteg túlélési adatai a vizsgálat eredménye szerinti csoportosításban.



A katéteres vizsgálat utáni követési adatok a vizsgálat során igazolt eltérések (koronária ateroszklerózis vagy pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) számának függvényében

5.1.2 Koronária betegség

A keresztmetszeti vizsgálatokban 15 betegnél észleltünk koronária léziókat, közülük 8 esetben végeztünk revaszkularizációs beavatkozást. Egy esetben koronária bypass műtét, 7 esetben PCI történt stent implantációval. A követési idő alatt egy betegnél alakult ki resztenózis. A fennmaradó, eddig koszorúér betegség irányában nem vizsgált páciensek közül 6 esetben igazoltunk koronária betegséget, melyek közül három esetben intervencióra is szükség volt. A követési idő alatt nem rögzítettünk újabb MVD diagnózist (**2. ábra**).

A koszorúér betegség és a magasabb kardiovaszkuláris mortalitás között megfigyelhető trend mikrovaszkuláris diszfunkció esetén szignifikáns szintet ért el. (26,7% versus 9,5%, $p=0,077$ és 30% versus 10,1%, $p<0,05$).

A koszorúér betegeknel rosszabb túlélési trendet igazoltunk azon betegekhez képest, akiknél koronária betegséget nem fedeztünk fel a követési idő alatt (túlélési ráta: 73,3% versus 81,9%, $p=0,501$ és 70% versus 81,7%, $p=0,316$).

5.1.3 Pulmonális hipertónia

A keresztmetszeti vizsgálatban igazolt 14 PAH-os beteg közül 8 esetben emelkedett nyugalmi átlagnyomást mértünk, 6 esetben terhelésre alakult ki kóros pulmonális nyomás. A követési idő alatt az említett hatból egy esetben a terhelésre jelentkező pulmonális hipertónia nyugalomban is mérhetővé vált. További két betegnél állapítottunk meg nyugalmi PAH-ot, míg két esetben terhelés indukálta PAH igazolódott **(2. ábra)**.

Az időközben érvényre került Dana Point klasszifikáció alapelvei alapján a kezdeti keresztmetszeti 30 katéterezésem átesett betegből 8 került a PAH-os, 11 a határérték PAH-os, és 11 beteg a normális pulmonális nyomással bíró betegcsoportok közé. A követési idő alatt két új esetben igazoltunk PAH-ot, és ugyancsak két betegnél mértünk határértékben emelkedett nyugalmi pulmonális nyomást. Egyik határérték PAH-os beteg pulmonális nyomása progrediált, nyugalmi pulmonális nyomása 25 Hgmm fölé emelkedett **(2. ábra)**.

A pulmonális hipertónia gyógyszeres kezelésére phosphodiesteráz-5 inhibitor sildenafilt 7, endothelin receptor antagonistát bosentan három, prostanoid származék iloprostot egy esetben alkalmaztunk. A terhelés indukálta, illetve a határérték PAH csoportba tartozó betegeket kalcium-csatorna blokkolóval kezeltük, mely kezelésben a teljes betegcsoport 65%-a részesült.

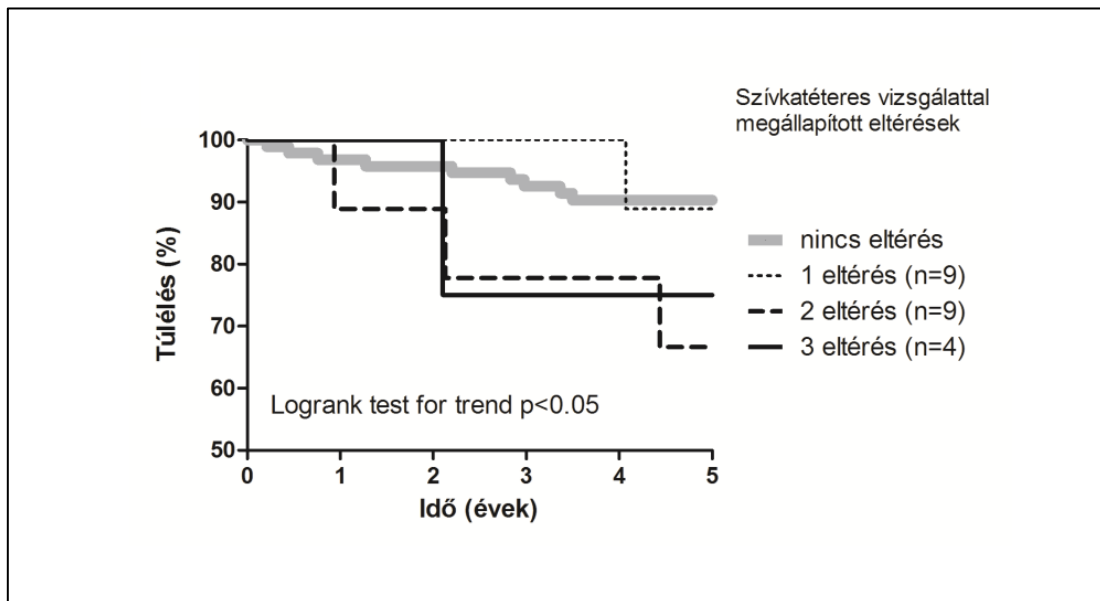
A PAH-os betegek túlélési rátája ugyan számszerűleg kisebb, mint a nem PAH-os beteg populáció, de nem éri el a statisztikai szignifikancia határát, függetlenül attól, melyik PAH beosztást vesszük figyelembe. A "velencei" kritérium alapján (37) 78,6% versus 81,1%, $p=0,844$ az ösztörtalitás, 21,4% versus 10,4%, $p=0,261$ kardiális halálozás tekintetében, Dana Point definícióit alapjául véve pedig 75% versus 81,3%, $p=0,91$ és 25% versus 10,7%, $p=0,40$.

5.1.4 Túlélés

Kardiális betegségek együttes, kombinált fennállása esetén a teljes betegcsoportban szignifikáns trend volt kimutatható a magasabb halálozás tekintetében aszerint, hogy a vizsgálati protokoll során a három vizsgált eltérés (koronária ateroszklerózis vagy pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) közül hány került igazolásra.

A kardiovaszkuláris események gyakorisága 5 év alatt 11,1%, 33,3%, 25,0% volt annak függvényében, hogy egy, kettő, vagy három eltérést igazoltunk **(4. ábra)**.

4. ábra A szisztémás szklerózisos betegek túlélése a katéterezés során igazolt eltérések számának függvényében, a teljes kohort túlélési adataihoz (szürke, SSc) képest.



A szívkatéterezéssel igazolt eltérések száma (koronária ateroszklerózis, pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció) a halálozás tekintetében szignifikáns trendet mutatott. Jelzések: a túlélés legalább egy, legalább két vagy három kóros lelet együttes jelenléte esetén. (koronária ateroszklerózis, pulmonális artériás hipertónia vagy mikrovaszkuláris diszfunkció, 2: az előbbiek kettős kombinációja, 3: hármas kombinációban észlelt eltérés) összevetve a teljes kohort túlélésével (szürke, SSc).

Többszörös változós Cox analízis eredményei szerint a diffúz kután SSc alcsoport, a veseérintettség, diabétesz mellitusz és a trikuszipidális regurgitációs sebesség bizonyultak az összhalálozás független prediktorainak. Kardiovaszkuláris mortalitás tekintetében a diffúz kután alcsoport, a diabétesz, a trikuszipidális regurgitációs sebesség, valamint a NYHA státusz mutatott szignifikánsan rossz kimenetelt (**3. táblázat**).

3. táblázat Többszörös változós Cox regressziós analízis eredményei

Összhalálozás			
Megnevezés	Rizikó hányados	95.0%-os CI	p-érték
Trikuszpidális regurgitációs sebesség (m/s)	6.9	2.1-22.6	0.001
dSSc	7.5	2.8-20.4	0.000
Veseérintettség	10.5	2.2-60.0	0.004
Diabétesz mellitusz	10.1	2.0-51.2	0.005
Kardiovaszkuláris halálozás			
dSSc	10.9	2.9-41.2	0.000
Diabétesz mellitusz	23.0	3.6-146.1	0.001
NYHA funkcionális státusz	3.5	1.5-8.0	0.003
Trikuszpidális regurgitációs sebesség (m/s)	6.3	1.6-25.5	0.010

5.2 Nátriuretikus peptidek diagnosztikus és prognosztikus értéke

A vizsgálat során 150 beteget szűrtünk, ahol 6 beteg kizárását követően (egy beteget súlyos fokú aorta regurgitáció, egyet súlyosan csökkent bal kamra funkció, négy beteget szignifikáns veseelégtelenség miatt) 144 beteget követtünk átlagosan 4.57 +/- 0.9 évig. A betegcsoport demográfiai, klinikai jellemzőit, kezelési adatait a **4. táblázatban** foglaltuk össze.

4. táblázat A vizsgálatba került 144 szisztémás szklerózisos beteg klinikai jellemzői, pulmonális kivizsgálási és echokardiográfiás jellemzői.

Szisztémás szklerózis (n=144)	
Életkor (évek)	56.4±11.1
ISSc:dSSc	101:43
Nem (nő:férfi)	130:14
Testtömeg index	26.3±9.0
Betegségtartam (év)	10.9±8.7

SSc Betegség Aktivitási Index	2.4±1.9
Medsger Súlyossági Skála	6.4±2.8
Anti-centromer antitest(<i>n</i>)	31 (21.5%)
Anti Scl-70 antitest (<i>n</i>)	54 (37.5%)
Biokémiai adatok:	
Vvt süllyedés (mm/h)	22.9±17.9
hsCRP (mg/l) (norm.: <5mg/l)	11.0±15.9
hemoglobín (g/l) (norm.:120-170g/l)	126.7±13.4
laktát-dehidrogenáz (U/l) (norm.:<450 U/l)	336.9±97.7
kreatinin (μmol/l) (norm.: 44-80 μmol/l)	80.3±17.8
NT-proANP pmol/l ¹	648.8±383.1
NT-proBNP pmol/l ¹	138.4±130.46
Klinikai manifesztáció, anamnézis: (<i>n</i>)	
6-perces járásteszt (m)	363.3±62.6
Raynaud szindróma	139 (96.5%)
Szubkután kalcinózis	17 (11.8%)
Teleangiectázia	61 (42.4%)
Miozitis	5 (3.5%)
Módosított Rodnan bőr pontszám	4.4±5.0
Abnormális Shirmer teszt	56 (37.8%)
Perikarditisz	6 (4.2%)
Veseérintettség	1 (0.007%)
Nyelőcső érintettség	44 (29.7%)
Fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok (<i>n</i>)	
Hipertónia	63 (43.8%)
Dohányzás	21 (14.6%)
Hiperkoleszterinémia	8 (5.6%)
Túlsúly (BMI >25)	70 (48.6%)

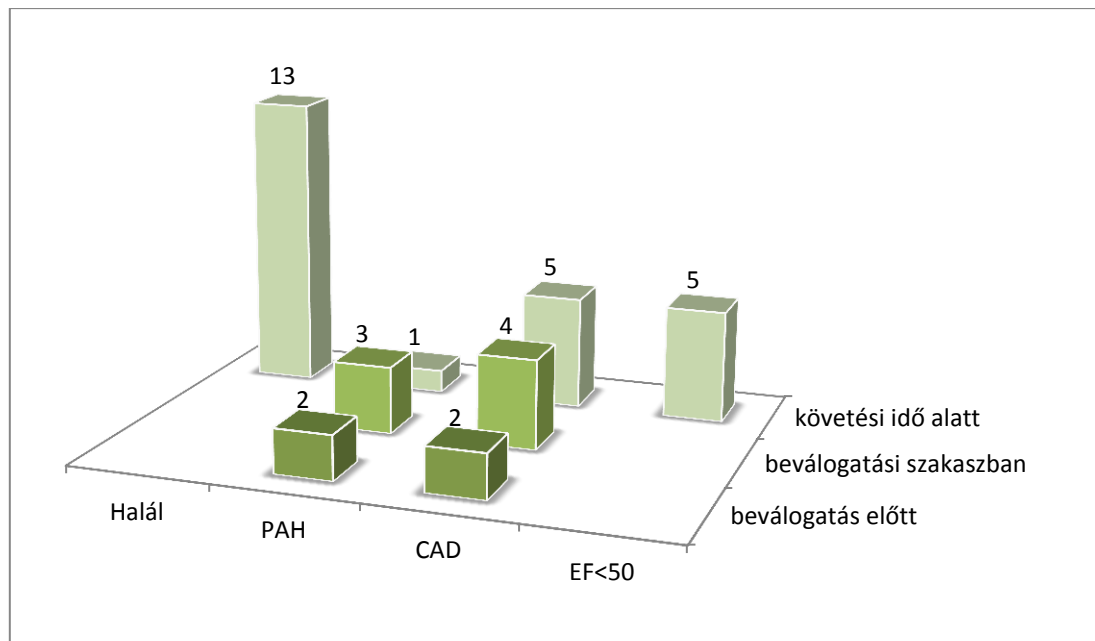
Gyógyszeres kezelés(n)	
Kalcium-csatorna blokkoló	97 (67.4%)
ACE gátló	55 (38.2%)
Spironolakton	44 (30.6%)
Pentoxifillin	131 (91.0%)
Cyclophosphamide ²	37 (25.7%)
Alacsony dózisu kortikoszteroid ²	47 (32.6%)
H ₂ blokkoló és/vagy proton-pumpa gátló	115 (80.0%)
Echokardiográfia:	
Ejekciós frakció (%)	62.1±7.1
Számított jobb kamrai szisztolés nyomás (Hgmm)	31.3±6.8
Diasztolés diszfunkció ³ (n)	92 (62.2%)
Pulmonális státusz	
Pleuritisz (az anamézisben)	5 (3.4%)
Pulmonális fibrózis (MRTG, diffúz)	8 (5.4%)
Pulmonális fibrózis (HRCT)	79 (53.4%)
Pulmonális fibrózis (HRCT diffúz)	20 (13.5%)
Erőltetett vitál kapacitás (FVC)	95.9±19.3
CO diffúziós kapacitás (DLCO)	64.9±17.6
számított DLCO (DLCO/VA)	79.1±17.2
FVC/DLCO	1.7±0.7

¹: Nátriuretikus peptidek logaritmikus transzformáció után kerültek az analízisbe.²: A cyclophosphamid kezelést átlagosan 1000mg/havi dózisu legalább 12 hónapig tartó kezelés, a szteroid kezelést alacsony vagy közepdózisu 12 hónapig tartó kezelésként definiáltuk. ³ A bal kamra diasztolés funkcióját a transzmitrális korai és a késői diasztolés telődés csúcsebességének arányával (E/A) határoztuk meg. Rövidítések: ISSc: limitált kután SSc, dSSc: diffúz kután SSc, hsCRP: nagy-érzékenységű C-reaktív protein, ACE: angiotenzin konvertáz enzim, HRCT: nagyfelbontású tüdő CT.

Három beteg esett ki a követésből (lost to follow-up 2.1%). 13 beteg halt meg a követési idő alatt. A vizsgálat időtartama alatt 28 betegnél 55 szívkatéterezést végeztünk, 19 jobb szívfél katéterezést és 36 koronária angiográfiát. Pulmonális hipertóniát összesen 6 esetben véleményeztünk; két ismert PAH-os beteg került bevonásra, a beválogatás során három további betegnél derült ki PAH fennállása, egy új betegnél igazoltunk PAH-ot a követési idő alatt.

Koronária intervencióra 11 esetben volt szükség (két ismert koronária beteg került bevonásra, induláskor négy betegnél, követési idő alatt 5 esetben igazolódott koszorúér betegség). Öt betegnél alakult ki globális bal kamra szisztolés diszfunkció (**5. ábra**).

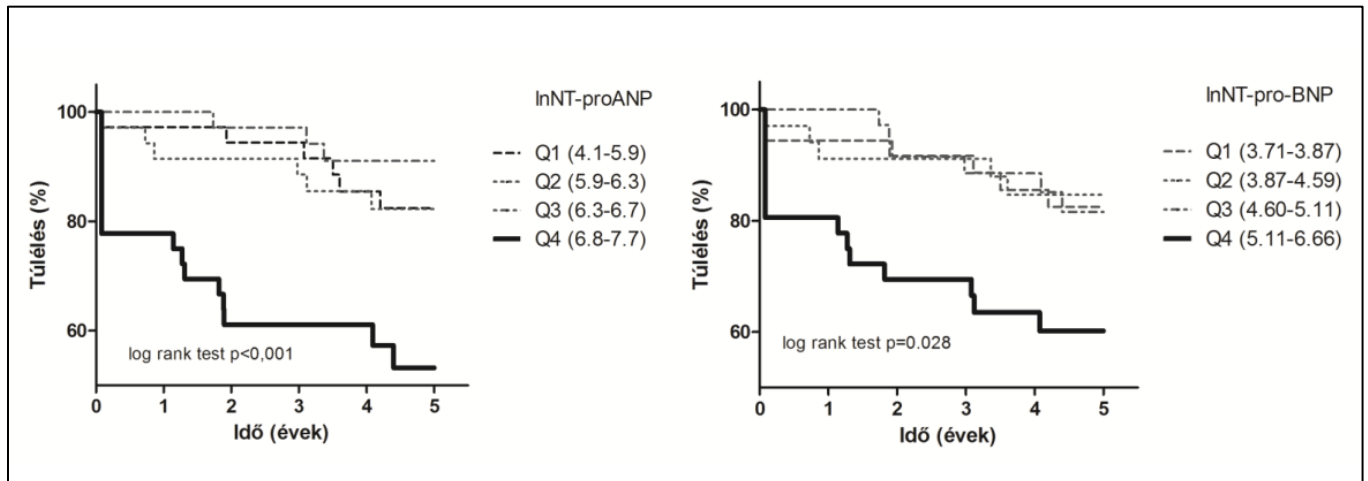
5. ábra A vizsgált eltérések a követés alatt



8 betegnél észleltünk malignus daganat kialakulását (4 emlő carcinoma, 2 tüdőtumor, egy-egy esetben colorectális carcinoma és lymphoid leukémia). A nátriuretikus peptid szintek és a malignus elváltozások között nem találtunk összefüggést.

Azon betegeknél, akiknél az általunk meghatározott szívbetegség igazolódott, szignifikánsabb magasabb NT-proANP és NT-proBNP szinteket mértünk a csoport többi tagjához képest (791.4±379.9 pmol/l kontra 608.0±375.8 pmol/l p<0.05 és 183.1±162.6 kontra 125.7±117.5 pmol/l p<0.05). A Kaplan-Meier túlélési görbék analízise szignifikánsan jobb eseménymentes kimenetelt igazolt az alacsonyabb NT-proANP és NT-proBNP kvartilisek csoportjaiban (**6. ábra**).

6. ábra Nátriuretikus peptidek prognosztikus értéke az 5 éves eseménymentes túlélésre vonatkozóan szisztémás szklerózisban

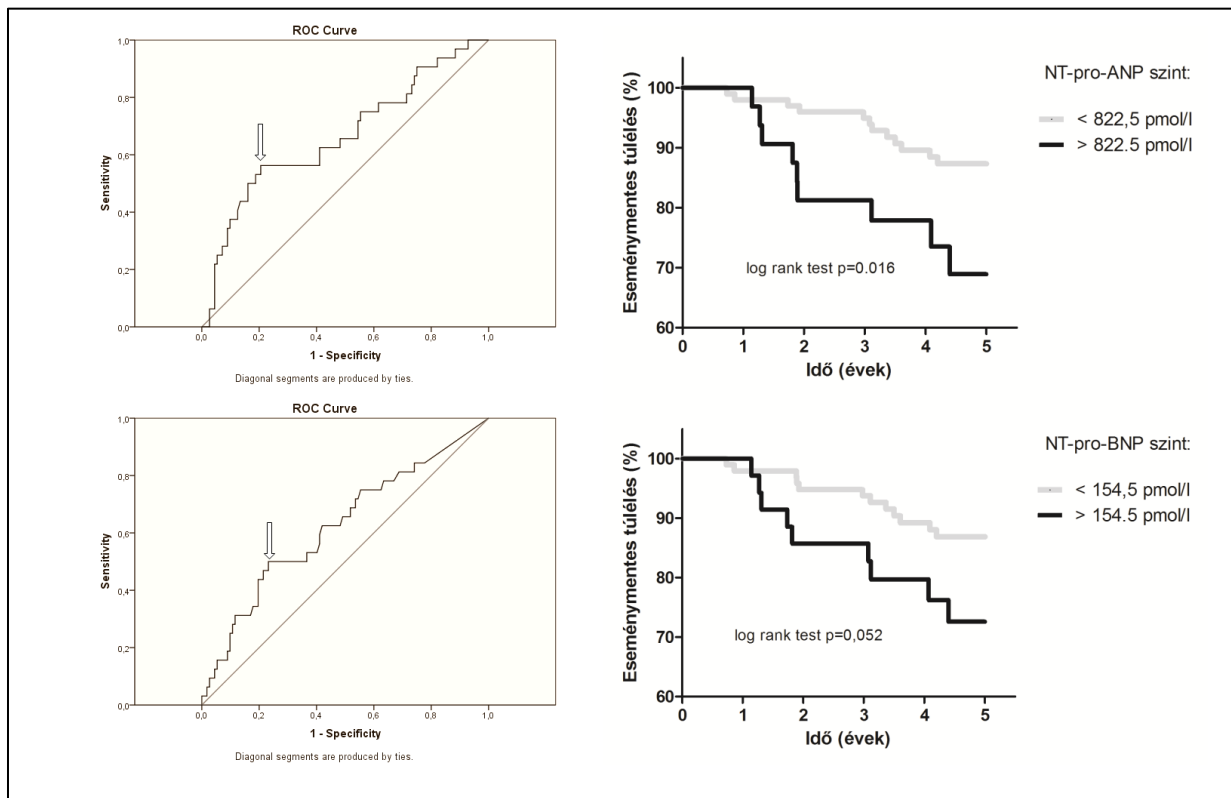


Az NT-proANP 822.5 pmol/l cutoff értéknél, 56.3% szenzitivitást, 79.5% specificitást, 86.4% negatív prediktív értéket; az NT-proBNP 154.5 pmol/l cutoff értéknél 50.0% szenzitivitást, 76.8% specificitást, 83.7% negatív prediktív értéket igazolt **(7. ábra)**.

A görbe alatti terület NT-proANP esetén (AUC) 0.663 ± 0.058 (Asymptotic significance (AS): $p = 0.005$; 95% Asymptotic Confidence Interval (CI): 0.549-0.777) kissé nagyobb volt, mint NT-proBNP (AUC: 0.624 ± 0.059 , $p = 0.015$, CI: 0.509-0.738) esetén.

Azon betegek Kaplan-Meier vizsgálatával, akiknek nem volt ismert szívérintettsége, és a beválogatáskor sem állapítottunk meg kardiális eltérést bebizonyította, hogy a ROC analízissel megállapított optimális diagnosztikus küszöbérték feletti NT-proANP szint szignifikánsan rosszabb eseménymentes túlélést jelez. Hasonló trend igazolódott NT-proBNP szintek esetében is, azonban a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el ($p = 0.052$) **(7. ábra)**.

7. ábra A nátriuretikus peptidek prognosztikus értéke



Az első oszlopban látható a nátriuretikus peptidek prediktív értéke Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízissel composit végpontra vonatkoztatva Az optimális NT-proANP optimális diagnosztikus küszöbérték 56.3% szenzitivitással és 79.5% specificitással 822.5 pmol/l volt (nyíl), NT-proBNP esetében 50.0% szenzitivitással és 76.8% specificitással 154.5 pmol/l (nyíl).

A második oszlopban ábrázoltuk az NT-proANP és NT-proBNP prognosztikus értékét szisztémás szklerózisban Kaplan-Meier-féle túlélési görbék szignifikáns eltérést mutattak a ROC görbe által meghatározott NT-proANP érték alatti és feletti csoportban, ha a beválogatás után felismert szívbetegek nélkül végeztük az analízist.

Az egyváltozós Cox analízissel az SSc-s betegek hosszú távú prognózisának meghatározásában 7 változót találtunk szignifikánsnak a composit végpont tekintetében: emelkedett NT-proANP szint (OR: 4.17 [2.06-8.41], $p < 0.001$), emelkedett NT-proBNP szint (OR: 2.83 [1.41-5.67], $p < 0.01$), diffúz kután SSc (OR: 2.16 [1.03-4.55], $p < 0.05$), veseérintettség (OR: 8.39 [1.11-63.24], $p < 0.05$), CO diffúziós kapacitás (DLCO) (OR: 0.97

[0.95-0.99], $p < 0.01$), DLCO/VA (OR: 0.96 [0.94-0.99], $p < 0.01$) és az erőltetett vitálkapacitás és DLCO hányadosa (FVC/DLCO) (OR: 0.97 [0.95-0.99], $p < 0.01$).

Többszörös változós COX analízis a fenti változók közül kettőt igazolt a kimenetel független prediktorának: az emelkedett NT-proANP értéket (OR: 4.062 [1.89-8.73]) és az FVC/DLCO arányát (OR: 0.97 [0.95-0.99]).

5.3 Diasztolés diszfunkció vizsgálatának eredményei

A vizsgálat során 40 beteget szűrtünk, ahol az első vizsgálatkor hat beteg kizárásra került (kettő súlyos mitrális regurgitáció, egy-egy pitvarfibrilláció, súlyosan csökkent szisztolés jobb kamra funkció, rossz echokardiográfiás ablak miatt, egy beteg pedig visszautasította a vizsgálatot a tájékoztatást követően). Végül 34 beteget, 27 limitált kután és 7 diffúz kután SSC-s páciens-t vontunk be a vizsgálatba. A 34 SSC-s beteg első vizsgálatkor rögzített klinikai adatait az **5. táblázatban** foglaltuk össze. 24 betegnél végeztünk jobb szívfél katéterezést. Három esetben enyhe nyugalmi PAH (mPAP 29.3 ± 4.9 Hgmm), 8 esetben terhelés indukálta PAH igazolódott. Pulmonális hipertónia diagnosztizálását követően sildenafil kezelést kezdtünk. 27 beteg esetében került sor koronária angiográfiára. 13 esetben súlyos CAD igazolódott, 10 esetben PCI-t végeztünk, egy beteg CABG műtéten esett át, két betegnél koronária intervencióra alkalmatlan léziót igazoltunk.

5. táblázat A vizsgált betegcsoportok legfontosabb paraméterei

	SSc-s betegek Kezdeti adatok (n=34)	Egészséges önkéntesek (n=23)	p
Klinikai adatok			
Életkor (évek)	57 \pm 12	53 \pm 10	0.091
Női nem (%)	31 (91%)	17 (74%)	0.080
BSA (m ²)	1.74 \pm 0.17	1.83 \pm 0.18	0.057
NYHA funkcionális státusz			
I.	4 (12%)	23 (100%)	0.000
II.	27 (79%)		
III.	3 (9%)		

Echokardiográfia			
Ejekciós frakció (%)	61.0±3.3	61.3±3.1	0.766
Jobb kamrai nyomás (Hgmm)	31.3±8.3	24.5±3.6	0.000
Végdiasztolés átmérő (mm)	47±2	48±3	0.108
LVM index (g/m ²)	109.9±22.1	96.4±12.4	0.005
E (cm/s)	68.3±15.8	66.1±12.9	0.592
A (cm/s)	72.0±19.7	59.7±13.7	0.008
E/A	1.0±0.3	1.1±0.3	0.091
Laterális S (cm/s)	8.9±2.2	11.4±2.1	0.000
Laterális E' (cm/s)	9.3±2.6	11.3±1.9	0.002
Laterális A' (cm/s)	9.7±1.4	11.5±2.3	0.002
E/E'	7.8±2.5	5.9±2.5	0.001
LA térfogat index (ml/m ²)	30.2±11.0	25.4±7.0	0.048
Diasztolés funkciózavar stádiuma			
- normális	- 13 (38%)	- 16 (69%)	0.027
- károsodott relaxáció	- 9 (26.5%)	- 5 (22%)	
- pszeudonormális	- 12 (35.5%)	- 2 (9%)	
Társbetegségek			
Koszorúér betegség (%)	13 (38%)	-	-
Pulmonális artériás hipertónia (%)	11 (32%)	-	-
Hipertónia (%)	17 (50%)	-	-
Szívelégtelenség (%)	19 (56%)	-	-
Gyógyszeres kezelés			
ACE gátlók (%)	12 (35%)	-	-
Kalcium-csatorna blokkolók (%)	26 (76%)	-	-
Béta-receptor blokkolók (%)	12 (35%)	-	-
Spironolakton(%)	18 (53%)	-	-
Egyéb diuretikum (%)	14 (41%)	-	-

5.3.1 Az egészséges önkéntesek és az SSc-s betegek összehasonlítása

Az egészséges önkéntesek és az SSc-s betegek csoportjában az átlagéletkor, a nemek aránya, és a testfelszín érdemben nem különbözött (5. táblázat). A bal kamrai ejekciós frakció megtartott volt az SSc-s pácienseknél, azonban a longitudinális miokardiális szisztolés sebesség (S) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Az SSc-s csoportban szignifikánsan magasabb LVM indexet és a számított jobb kamrai nyomás értéket találtunk. Az E/A arány nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. Azonban a bal kamra végdiasztolés nyomásra utaló E/E' paraméter értéke és a bal pitvari térfogat index egyértelmű emelkedést mutatott a koradiasztolés csúcssebesség (E') csökkenése mellett. Enyhe és közepes fokú diasztolés funkciózavar az SSc-s betegek 62%-ában, míg az egészséges kontroll csoportban 30%-ban igazolódott.

5.3.2 A diasztolés funkciózavar hosszú távú prognosztikai értéke

Az 5.4±1.2 éves követési idő alatt 6 SSc-s beteg (18%) halt meg. Minden halálokot kardiovaszkulárisnak tekintettünk (5 esetben szívelégtelenség, egy esetben szívelégtelenség következményeként kialakult pneumónia volt a halál oka). A halottak életkora magasabb volt, a túlélőkhöz képest nagyobb LVM index és LA térfogat index, valamint alacsonyabb E' értékekkel bírtak. A bőrpontszám, koronária betegség, hipertónia előfordulási gyakorisága nagyobb volt a halottak között, azonban a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el a két SSc-s csoport között (6. táblázat).

6. táblázat Az életben maradt és az elhunyt SSc-s betegek klinikai és echokardiográfiás paramétere

	Életben maradt SSc-s betegek (n=28)	Elhunytak (n=6)	p
Klinikai adatok			
Életkor (évek)	55±12	65±7	0.049
Női nem (%)	26 (93%)	5 (83%)	0.462
BSA (m ²)	1.76±0.17	1.62±0.16	0.085
ISSc (%)	24 (86%)	3 (50%)	0.053
ANA pozitivitás (%)	23 (82%)	6 (100%)	0.270
Bőr pontszám	2.2±2.1	8.2±10.0	0.250

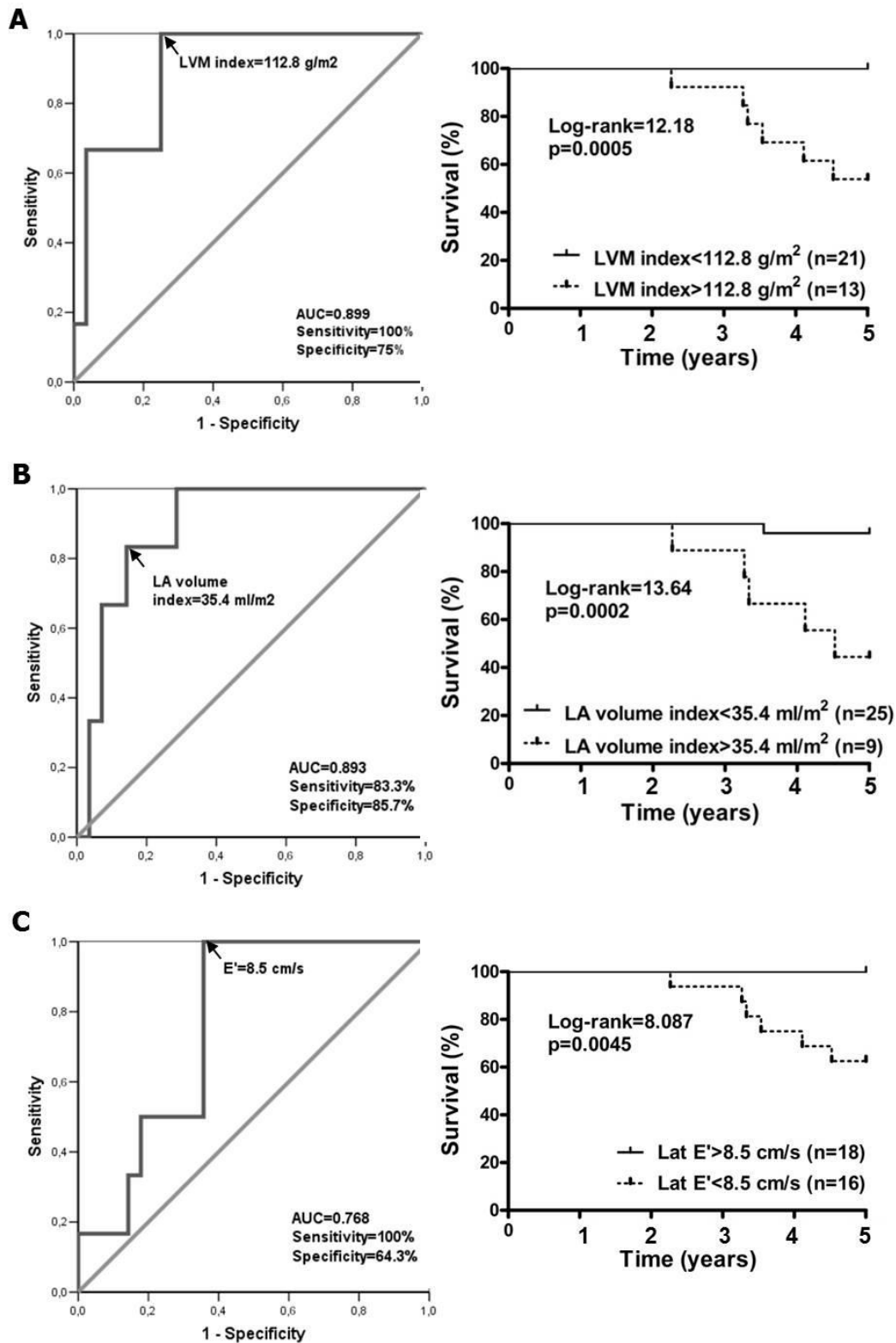
Betegségtartam (év)	12.5±6.5	11.7±11.6	0.865
NYHA funkcionális státusz			
I.	4 (14%)	5 (83%)	0.249
II.	22 (79%)	1 (17%)	
III.	2 (7%)		
6 perces járásteszt (m)	359±62	331±26	0.330
Echokardiográfia			
Ejekciós frakció (%)	61.0±3.3	60.7±3.6	0.788
Jobb kamrai nyomás (Hgmm)	31.2±8.8	31.7±6.4	0.911
LVM index (g/m ²)	104.0±18.1	137.4±18.5	0.000
E/A	1.0±0.3	0.8±0.2	0.120
Laterális S (cm/s)	9.3±2.3	7.5±1.0	0.068
Laterális E' (cm/s)	9.6±2.6	7.3±1.4	0.043
Laterális A' (cm/s)	9.7±1.5	9.7±0.9	0.839
E/E'	7.6±2.5	8.9±1.9	0.249
LA térfogat index (ml/m ²)	27.5±9.7	42.9±8.2	0.001
Diasztolés funkciózavar stádiumai			
- normális	- 7 (25%)	- -	0.207
- károsodott relaxáció	- 9 (32%)	- 4 (67%)	
- pszeudonormális	- 12 (43%)	- 2 (33%)	
Társbetegségek			
Koszorúér betegség (%)	9 (32%)	4 (67%)	0.120
Pulmonális artériás hipertónia (%)	9 (32%)	2 (33%)	0.956
Hipertónia (%)	13 (46%)	4 (67%)	0.375
Szívelégtelenség (%)	14 (50%)	5 (83%)	0.142
Gyógyszeres kezelés			
ACE gátlók(%)	8 (29%)	4 (67%)	0.081
Kalcium-csatorna blokkolók (%)	21 (75%)	5 (83%)	0.667
Béta-receptor blokkolók (%)	8 (29%)	4 (67%)	0.081
Spironolakton (%)	14 (50%)	4 (67%)	0.465
Egyéb diuretikum (%)	11 (39%)	3 (50%)	0.634

Egyváltozós Cox regressziós analízissel a túlélés prediktorai a következők voltak: az életkor (HR=1.08; $p<0.05$), az LVM index (HR=1.07; $p<0.01$), a laterális E' (HR=0.64; $p=0.05$) és az LA térfogat index (HR=1.11; $p<0.01$). Az ismert LVM index és a bal pitvari térfogat index közötti szoros korrelációt vizsgálatunkkal is megerősítettük. ($r=0.63$; $p<0.0001$), így a többváltozós regressziós analízisben egyszerre csak az egyik változót vizsgáltuk.

A túlélés független prediktorai az első modellben (kor, LVM index, laterális E') az LVM index (HR=1.07; 95% CI of HR: 1.03-1.12; $p<0.01$), a második modellben (kor, LA térfogat index, laterális E') az LA térfogat index (HR=1.13; 95% CI of HR: 1.04-1.22; $p<0.01$), és a laterális E' (HR=0.48; 95% CI of HR: 0.23-0.99; $p<0.05$) voltak.

Mortalitás tekintetében a ROC analízissel megállapított legjobb cutoff értékek LVM index esetén 112.8 g/m^2 , LA térfogat index esetén 35.4 ml/m^2 és laterális E' esetén 8.5 cm/s . A **8. ábrán** ROC- és a Kaplan-Meier görbékkel ábrázoljuk a legfontosabb kockázati tényezőket.

8. ábra ROC görbék és Kaplan-Meier túlélési görbék az LVM index (A), az LA térfogat index (B) és a laterális E'(C) diagnosztikus és prediktív értékek ábrázolására



A bal kamrai diasztolés funkciózavar romlása a követési idő alatt

A bal kamrai ejekciós frakció mindvégig megtartott volt a túlélő SSc-s populációban, ezzel szemben az LA térfogat index és az E/E' értéke nőtt a követési idő alatt. Ezen túlmenően az LVM index növekedése is megfigyelhető volt, míg a laterális E' értéke nem mutatott jelentős változást. Az enyhén vagy közepesen károsodott diasztolés funkció csoportjaiba tartozó betegek száma nőtt az évek során. A betegek kardiális funkcionális kapacitása is rosszabbodott az idő előre haladtával (**7. táblázat**).

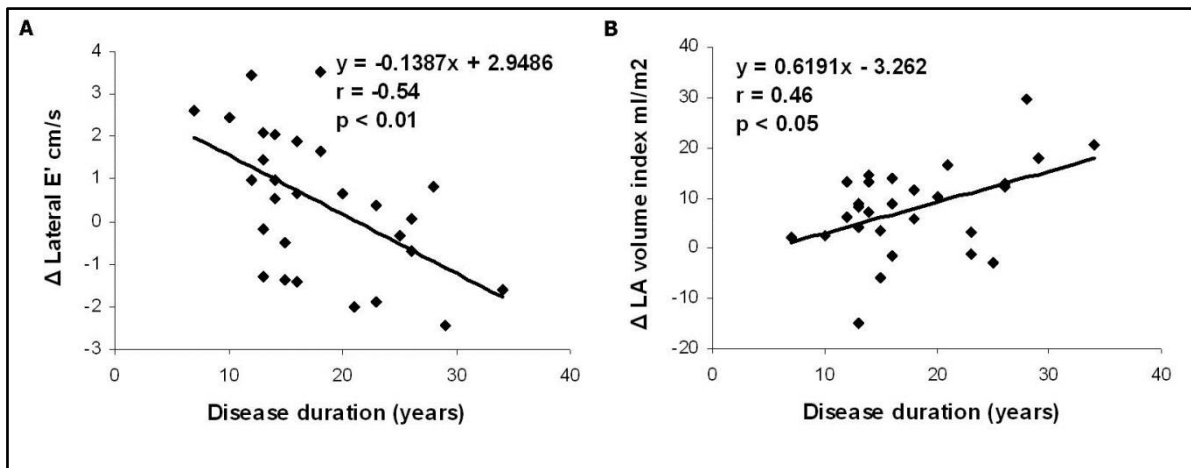
7. táblázat Az SSc-s betegek alap- és követési echokardiográfiás paraméterei

	SSc-s betegek alap adatai (n=28)	SSc-s betegek követési adatai (n=28)	p
Ejekciós frakció (%)	61.0±3.3	62.1±2.7	0.183
Jobb kamrai nyomás (Hgmm)	31.2±8.8	30.9±8.6	0.879
Végdiasztolés átmérő (mm)	47±2	46±3	0.456
LVM index (g/m ²)	104.0±18.1	109.9±18.0	0.050
E (cm/s)	68.2±15.7	75.4±21.9	0.075
A (cm/s)	69.3±19.4	73.1±21.1	0.144
E/A	1.0±0.3	1.0±0.3	0.624
Laterális S (cm/s)	9.3±2.3	9.4±1.5	0.428
Laterális E' (cm/s)	9.6±2.6	9.2±1.9	0.163
Laterális A' (cm/s)	9.7±1.5	10.3±1.9	0.138
E/E'	7.6±2.5	8.7±3.8	0.043
LA térfogat index (ml/m ²)	27.5±9.7	35.4±10.6	0.000
Diasztolés funkciózavar stádiuma			
- normális	- 13 (46.5%)	- 8 (28.5%)	0.038
- károsodott relaxáció	- 6 (21.5%)	- 7 (25%)	
- pszeudonormális	- 9 (32%)	- 13 (46.5%)	
NYHA funkcionális státusz			
I.	4 (14%)	3(11%)	0.046
II.	22 (79%)	20 (71%)	
III.	2 (7%)	5 (18%)	

A lineáris regressziós analízissel a betegség romlásának prediktora egyedül az SSc fennállásának ideje volt, mely szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a bal pitvari térfogat index növekedésével (Δ LA térfogat index). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a betegségtartam és a laterális E' értékekkel (Δ Lateral E') (**9. ábra**).

9. ábra Az SSc fennállásának ideje a betegség progressziójának szignifikáns mutatója:

A Δ Lateral E' (**A**) és a Δ LA térfogat index (**B**) lineáris regressziója



Nem találtunk további összefüggést az SSc egyéb sajátosságai (ANA pozitivitás, bőrpontszám, emelkedett pulmonális artériás nyomás és/vagy koronária betegség) és a bal kamra diasztolés funkcióját jellemző echokardiográfias paraméterek között.

6 MEGBESZÉLÉS

Hosszú távú követéses vizsgálatainkat megelőzően számos obszervációs vizsgálat eredményei alapján ismert volt, hogy a különböző belszervi manifesztációk, kiemelten a szívérintettség meghatározó szerepet játszik a szisztémás szklerózisos betegek prognózisának kialakításában (15;22;44-46). A szisztémás szklerózis kórlefolyása egyénenként változó. A morbiditás és mortalitás kialakításában rendszerint több szerv manifesztációjának változatos kombinációja és csak ritkább esetben egy szerv súlyos érintettsége a meghatározó. Az a nagy variabilitás, ami a betegség jellemzően progresszív, bár sok esetben tünetszegény, vagy atípusos klinikai megjelenéséből ered, igen megnehezíti a szisztémás szklerózis hosszú távú prognózisának meghatározását (40).

Az utóbbi években egyre több vizsgálati eredmény érhető el, amelyek a korkiegyenlített, standardizált mortalitási arány megadásának köszönhetően lehetővé teszik az SSc mortalitási mutatóiban megfigyelhető változás követését. Az utóbbi évtizedekben jelentős javulás volt megfigyelhető ezekben a mutatókban, azonban az SSc-s betegek életkilátásai továbbra is elmaradnak a kontrollhoz képest (16;47).

A munkacsoportunk által végzett SSc kohortvizsgálatok meta-analízise rámutatott arra, hogy az SSc-s betegek túlélésében javulási tendenciák mutathatóak ki. A betegek várható élettartama növekszik, az átlag populációtól ez továbbra is elmarad, de a kedvező tendenciáknak köszönhetően azt közelíti. Ezen általános tendenciák mellett a limitált és diffúz alcsoport közti mortalitásbeli különbség mérséklődését igazoltuk (2). A veseérintettség prognosztikai jelentősége az ACE gátlók és a művesekezelés általános elérhetőségének köszönhetően visszaszorult. Bár a korábban vezető halálokként szereplő SRC továbbra is komoly mortalitási rizikót jelent, a modern kohortvizsgálatok adatai a tüdő és a szívérintettség növekvő haláloki szerepét igazolják (48).

A tüdő érintettsége az egyik vezető halálok. Két fő patológiai formája fordul elő: a pulmonális hipertónia és a tüdőfibrózis. A pulmonális vaszkuláris (PAH) és a pulmonális intersticiális érintettség (fibrózis) egymástól független progressziót mutat és a két érintettség prognózisra kifejtett hatása is független (49;50). A pulmonális fibrózis jelenléte a mortalitás meghatározó faktora (49;51). A korai felismerés és a cyclophosphamid (CPH) kezelés fékezheti progresszióját és megakadályozhatja a végstádiumú tüdőkárosodás kifejlődését. A CPH javítja a légzésfunkciós paramétereket és jó hatását mutatták ki a túlélési mutatókra.

Az irodalmi adatokat összefoglaló vizsgálatunkból fontos kiemelnünk, hogy a kardiális érintettségű szisztémás szklerózisos betegek esetében rossz prognózissal kell számolnunk. Nagy beteganyagot magába foglaló vizsgálatunk igazolta, hogy a kardiális és pulmonális okok a vezető halálokok ebben a betegcsoportban.

Munkánk elsődleges célja a kardiális manifesztációk vizsgálata, a primer és szekunder szívérintettség karakterizálása volt. A szisztémás szklerózis primer miokardiális érintettségét (SScMI) kontraktilis funkció károsodása, vezetési zavarok és aritmiák jelentkezése jellemzi (30). A miokardiális iszkémia jelenlétét SSc-s betegekben több korábbi vizsgálat támasztja alá (52-54). Az SScMI kiváltásában iszkémiás mechanizmusokat feltételezünk, ami részben magyarázza az ISZB-hez hasonló tünettanát, azonban az iszkémiához vezető mechanizmusok nem kellő mértékben feltártak (30;55). 48 SSc-s beteg thallium perfúziós vizsgálatával foglalkozó tanulmányban arról számoltak be, hogy nagyobb perfúziós defektus esetén nő a kardiális események, vagy a halál bekövetkeztének kockázata (56).

A mikrovaszkuláris diszfunkcióhoz vezető út még nem teljesen ismert. Egyre gyűlik azonban azoknak a vizsgálatoknak a száma, amelyek alapján feltételezhetjük a miokardiális fibrózishoz kapcsolódó strukturális miokardiális károsodás és a miokardiális perfúziós zavar kapcsán kialakult, fokális iszkémia kapcsolatát (30). A miokardiális fibrózis és strukturális eltérések miatti regionális hipoperfúzió csökkenti a bazális koronáriás ellenállást, mely végül a koronária rezerv kapacitás kimerüléséhez vezet (53). Szívizom szcintigráfias vizsgálatokkal mind reverzibilis mind irreverzibilis károsodás igazolható volt. Vazodilatátor kezelés ezen eltérések javulását eredményezte (57-60) (59;61;62). A vazodilatátorok alkalmazása a kontraktilitás javulásában is szerepet játszik (63). Nagy beteganyagon végzett tanulmány alapján a kalcium-csatorna blokkolók alkalmazása a bal kamra diszfunkció kialakulásának megakadályozásában is kiemelt szerepet kap (31). Az MVD diagnózisának felállításában mi invazív módszert alkalmaztunk. Számos non-invazív lehetőség áll rendelkezésre, mely széles körben elfogadott. A diasztolés koronária áramlási sebesség transzthorakális echokardiográfiával mért értékei az invazív mérés eredményeivel jól korrelál (64).

A pulmonális artériás hipertónia egy rossz prognózisú, progresszív betegség, mely súlyos jobb szívfél elégtelenséghez vezet. A REVEAL regiszter (the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) felmérése alapján az SSc-hez társuló PAH egy éves túlélése rosszabb, mint az idiopátiás, vagy más kötőszöveti

betegségekhez társuló PAH (65). Az irodalomban közölt rizikó hányados adatok eltérőek PAH-ban, de az SSc prognózisában betöltött szerepe köztudottan rossz (2).

A pulmonális artériás hipertónia prognózisra kifejtett hatásának felismerése széles körű, a diagnosztikus protokollokat és a terápiás rezsimet átformáló munkát indított el. Szemben a korábban szívglikozidokkal, diuretikumokkal és prostanoidokkal kezelt betegekkel, az új vazodilatátor gyógyszerek, modern kezelési sémák mellett a túlélési mutatók javulása volt kimutatható (25;66-71). Az SSc-s betegeknel végzett szűrőprogramok igazoltan javították a PAH felismerését, a diagnosztikus és terápiás protokollok fejlesztésével a PAH prognózisa jelentősen javult (25;67;72). A PAH-os betegek társbetegségeinek kezelése is javította a prognózist.

A koronária ateroszklerózis klinikai tünettana sokszor atípusos ebben a betegcsoportban, míg koronária eltérések jelenlétét panaszmentes SSc-s betegekben is észlelték (23;24).

A kardiális manifesztáció, a tüdőbetegség és a PAH kapcsán kialakult cor pulmonale tünettana jelentős átfedést mutat, ami nagyon megnehezíti a diagnózist. A koszorúér betegség előfordulási gyakorisága geográfiai különbségeket mutat. Egy a közelmúltban elvégzett meta-analízis az SSc-s betegeknel fokozottabb ateroszklerózis rizikót igazolt az egészséges populációhoz képest (73). Ezen vizsgálati eredmények azonban nem elégségesek a koronária betegség fontosságának felmérésére szklerodermában (40).

Magyarország évtizedek óta első helyen áll Európában a kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban. Hazánkban a halálozások több mint fele kardiovaszkuláris-, ennek kétharmada koszorúér-betegség miatt következik be. Jelentős eredményhez az elsődleges, széles társadalmi szintű megelőzés, életmódotatás, étrendi szokások jelentős változása, mozgáskultúra javítása, a szociális helyzet, a stressz csökkentése vezethet. A már kialakult betegség korai felismerése és korszerű, magas szintű orvosi ellátása eredményes lehet a szövődmények és halálozás csökkentésében. Az ischaemiás szívbetegség ellátása életmódváltást, gyógyszeres kezelést és megfelelőindikáció esetén invazív, katéteres intervenciót vagy sebészi revaszkularizációs eljárást jelent. A magyar lakosok életviteléből adódó, a köztudottan az életkor előrehaladtával egyre gyakoribbá váló koronária betegség felismerése szisztémás szklerózisban létfontosságú. Ezért elengedhetetlen a koronária betegség, és fő rizikófaktorai, mint pl. a cukorbetegség minél korábban történő felismerése és kezelése. Nagyszámú PAH-os beteg vizsgálatával a nemrégiben közzé tett REVEAL registry

(the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) eredménye alapján a diabétesz és COPD társulása fokozza a mortalitást (74). Az általunk vizsgált szklerodermás populáció az alacsony kardiovaszkuláris rizikófaktorú csoportba tartozik, azonban a dohányzás, mint egyik fő rizikófaktor, a CAD és MVD csoportban jelentősen magasabb volt, mely a betegek gondozásakor a dohányzástól való eltiltás fontosságára hívja fel a figyelmet (75). A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának prospektív vizsgálata során igazoltuk, hogy szisztémás szklerózisos betegekben a koronária betegség kombinációban jelenhet meg a pulmonális hipertóniával, illetve annak megjelenését imitálhatja. A csökkent fizikai terhelhetőség és terhelésre jelentkező nehézlégzés panaszai miatt vizsgált SSc-s betegek esetében a PAH és az ISZB gyakori átfedését észleltük (**1., 2. ábra**). Prospektív vizsgálatunkban a koronária angiográfiával igazolt CAD előfordulása mérsékelten, a mikrovaskuláris diszfunkció jelenléte szignifikánsan növelte a kardiovaszkuláris mortalitás kockázatát.

A pulmonális artériás hipertónia fennállása szintén prognosztikai faktornak bizonyult, azonban a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el. A francia ItinérAIR-Sclérodemie tanulmány SSc-ben 91,1%-os három éves túlélést írt le, míg SSc-PAH esetén 56,3%-ra csökkent a három éves túlélés (76). A mi vizsgálatunkban a három éves túlélés az össz beteganyagban 86,7%, PAH-os betegek csoportjában 85,7% volt. Mivel a két vizsgálat hasonló kritériumok alapján történt, a mi eredményeink összmortalitás tekintetében kedvezőtlenebbek voltak a francia tanulmány által leírtaknál, de a PAH-os betegek életkilátásai jobbnak bizonyultak. Magyarázatul szolgálhat, hogy saját betegeinknél kevésbé súlyos PAH-ot diagnosztizáltunk kisebb pulmonális rezisztenciával, betegeink jobb funkcionális kapacitással bírtak, és 43%-ban csak terhelésre jelentkezett a pulmonális vaszkuláris ellenállás növekedése.

A fentiekben kifejtett megfigyelésekkel összhangban, a korábban felfedezésre került és korai kezelésben részesült PAH-os betegeink mortalitása nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Nem zárható ki, hogy az ajánlásoknak megfelelően kezelt koszorúér betegség, mint társbetegség felismerése javította az SSc-PAH-os betegeink mortalitását. A PAH prognosztikus értéke az alkalmazott diagnosztikus kritériumrendszerrel is függ. A jelenleg érvényben levő kritériumrendszer elkülöníti a jobb szívfél katéterezéssel megállapított pulmonális hipertóniát a bal szívfél elégtelenség következtében kialakult jobb szívfél nyomásemelkedésétől. A vizsgálatunk kezdete után a Dana Point konszenzus

megváltoztatta a PAH diagnosztikai kritériumait, kizárta azon csoportot, amelyben csak terhelésre válik kórossá a jobb szívfél nyomás (77). Vizsgálatunkban a különböző definíciók használata nem befolyásolta érdemben az eredményeinket.

A betegek hosszú távú túlélésének vizsgálata volt a fő célunk, melyben vizsgáltuk az egyes betegségek prognosztikai szerepét. A klinikai gyakorlatban gyakran fordul elő, de nehezen diagnosztizálható, ha egy betegnél több vaszkuláris eltérés, például PAH, és mikrovaszkuláris diszfunkció egyidőben van jelen. A betegek hosszú távú követése során több kardiális érintettség együttes fennállása esetén rosszabb prognózist tapasztaltunk **(4.ábra)**.

A szisztémás szklerózisban a szív funkcionális állapotának felmérése komplex feladat, mely magába foglalja a beteg kikérdezése és fizikális vizsgálata mellett a különböző képalkotó eljárásokat és laboratóriumi paraméterek értékelését. A nátriuretikus peptidok szintjének meghatározásával egy olyan nem invazív, egyszerű és objektív vizsgálatra adódik lehetőség, aminek segítségével diagnosztizálható az SSc szívérntettsége. Az utóbbi években elérhetővé vált gyorsteszteknél köszönhetően, amelyek lehetővé teszik a peptidkoncentrációk betegágy melletti meghatározását, a nátriuretikus peptidok fontos szerepet kaphatnak az SSc-s betegek keringési állapotának követésében.

A vérplazmába szekretálódó nátriuretikus peptidok a szívizomsejtekben termelődnek a kamra falát érő volumen vagy nyomásterhelés hatására. A keringésbe kerülő peptidok - a folyadék és elektrolit homeosztázis kontrollálása céljából - a renin-angiotensin-aldoszteron rendszer (RAAS) fiziológiai ellensúlyozójaként szerepelnek, csökkentik a vérnyomást, diurézist és nátrium ürítést váltanak ki; gátolják a mitózist, érfal proliferációt. Az ANP és a BNP génje az 1. kromoszóma rövid karján helyezkedik el, a génexpresszió legfőbb ingere a szív töltőnyomásának emelkedése. Az ANP a szekréciót megelevezően nagyrészt prohormon formában tárolódik a pitvari szekréciós granulomokban (78). A nátriuretikus peptidoknak fontos kardioprotektív szerepe van a szív túlterhelése során a hipertrófiás ingerre adott válaszreakció (fibrózis) szabályozásában (79).

Annak felfedezése, hogy a pitvarokban és kamrákban bekövetkező volumen illetve nyomásterhelés hatására - a fokozott neurohormonális szekréció révén - jól mérhető nátriuretikus peptid szint emelkedés következik be, drámai változást eredményezett a kardiológiában, pl. a szívelégtelenség, pulmonális hipertónia diagnosztikájában. A nátriuretikus peptidok kardiovaszkuláris diagnosztikai szerepe kapcsán nagyon gyakran

emelik ki magas negatív prediktív értéküket. Ennek egyik fő oka, hogy szekréciónak nagyon szenzitív a szívbetegségekre vonatkozóan: a legtöbb szívet érintő betegségben nő a koncentrációjuk. Ugyanakkor más betegségekből, pl. tüdőbetegségekből is fokozott lehet az elválasztásuk, így emelkedett szintjük nem eléggé specifikus. A különböző kutatások eredményei megoszlanak abban a tekintetben, hogy melyik nátriuretikus peptid fragmentnek jobb a diagnosztikus és prediktív értéke a különböző kardiovaszkuláris megbetegedésekben. Ezen fiziológiai és klinikai jellemzők alapján merült fel annak a létjogosultsága, hogy kifejlesszenek egy olyan diagnosztikai tesztet, amely mindkét nátriuretikus peptidfragment koncentrációjára érzékeny. Egy ilyen teszt a közös sejtfelszíni receptorban egyesülő fiziológiai jelátviteli utat imitálná, így lehetővé válhat a különböző nátriuretikus peptid meghatározásán alapuló tesztek előnyeinek egyesítése egy diagnosztikai tesztben (42;80). Számos immunoassay módszer áll rendelkezésünkre a nátriuretikus peptid szintek meghatározására azonban az analitikai, kalibrációs különbségek miatt a referencia tartományok eltérhetnek az egyes mérési módszerek között (81).

Szisztolés szívelégtelenség felismerésében a nátriuretikus peptid kulcsszerepet játszanak már az összetett többszervi érintettség kialakulásakor is, a kiindulási alapbetegségtől függetlenül (82). Megemelkedett BNP plazma koncentráció mérhető szisztolés bal kamra diszfunkció okozta szívelégtelenségben, szintje jól korrelál a bal kamra funkciókárosodás mértékével. A BNP szint meghatározása diagnosztikus értékű, ha a szívelégtelenség fennállását kívánjuk igazolni, súlyosságát megítélni. Használható a szívelégtelenség terápiájának monitorozásában és magas rizikójú, de tünetmentes betegcsoportok szűrésében is (83). A BNP a kezelés hatékonyságának korai jelzője: ha a kezelés hatékony, a BNP értékek csökkennek (83). A BNP magas negatív prediktív értékű a nehézlégzés hátterében álló pulmonális folyamat, illetve szívelégtelenség differenciáldiagnózisában (84-86). Az ESC szívelégtelenség guideline 2001 óta ajánlja a BNP alkalmazását (87). Számos kutatás tárgya a gyakorlatban alkalmazott nátriuretikus peptid, az NT-proBNP, NT-proANP mérési tartományainak meghatározása, mely alkalmas a szívelégtelenség minél biztosabb kizárására (88-90). Akut szívelégtelenség esetén 300 pg/ml NT-proBNP, 120 pg/ml NT-proANP számértékek felett tekintettük kórosnak a vérben mért peptid koncentrációkat (90). Nem lényegtelen hangsúlyozni, hogy a plazma nátriuretikus peptid koncentrációk alkalmasak a klinikai kimenetel megítélésére (91).

A nátriuretikus peptidek kiemelt szerepet kaptak az SSc-s betegek rendszeres szűrővizsgálatában, a PAH minél korábbi felismerése céljából (25;72). A vezető halálok PAH-ban a jobb szívfél elégtelenség, a súlyosság mértékét BNP, illetve NT-proBNP szint mérésekkel követhetjük (39). A klinikai gyakorlatban a hosszabb féléletidejű, stabilabb peptid, az NT-proBNP mérése terjedt el (92). Számos tanulmány erősíti meg azt a tényt, hogy a plazma NT-proBNP szintje emelkedett SSc-PAH-ban, és az értékek összhangban állnak a pulmonális hipertónia echokardiográfiával vizsgálható jelével, mint a trikuszipidális regurgitációs sebességgel (27;93-95). Az emelkedett laborérték segítheti a jobb szívfél katéterezésre irányítandó betegek kiválasztását (96). A kezdeti, vagy a megfigyelés során megnövekvő NT-proBNP szint rossz prognózist sejtet, ezért megfelelő terápia bevezetése, vagy a megkezdett terápia módosítása javasolt (27).

A nátriuretikus peptidek közismert diagnosztikus szerepein kívül prospektív vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a nátriuretikus peptidek hosszú távú prognózis becslésére is kiválóan alkalmas markerek szisztémás szklerózisban. Mint egy lehetséges miokardiális diszfunkciót okozó tényezőt, a koronária betegséget is vizsgáltuk ebben a tanulmányban. A laborparaméter szoros összefüggést mutat a bal kamra szisztolés vagy diasztolés diszfunkciójával SSc-PAH fennállásával, vagy anélkül (93). Allanore és munkatársai igazolták, hogy az NT-proBNP szint emelkedése a csökkent miokardiális kontraktilitást és a szív érintettségét összességében jelzi (AUC: 0.905 és 0.935). A hagyományos és szöveti Doppler echokardiográfiával megállapított csökkent kontraktilitás, és az általuk definiált szívérintettség 125 pg/ml cutoff koncentrációt alkalmazva 94%, ill. 92% szenzitivitást, 71%, ill. 78 specificitást igazolt normál echokardiográfiás paraméterekkel bíró SSc-s kontrollokhoz képest (29). Vizsgálatunk során hasonló eredményt kaptunk, kiegészítve azzal, hogy a prevalens, már ismert bal kamra diszfunkciós, koronária beteg, pulmonális hipertóniás betegeket kivéve az analízisből az általunk meghatározott küszöbértéknél magasabb nátriuretikus peptid szint rossz prognosztikai marker volt **(11. ábra)**.

Egyes non-invazív módszerek PAH diagnosztikában játszott pontos szerepének vizsgálata volt a célja az AC-052-510 DETECT (DETECTion of PAH in systemic sclerosis) vizsgálatnak, melyben a hazai centrumok között munkacsoportunk is részt vett. A nátriuretikus faktor szintek mérése megkerülhetetlen ebben a diagnosztikai sorban. (97) Az NT-proBNP jelentőségét Hesselstrand SSc PAH-os betegekben 4 éves követéses vizsgálatával

még az évenkénti echokardiográfiánál is előrébb helyezte a túlélési arány megítélése szempontjából (96).

Az NT-proBNP szint szignifikánsan korrelál a jobb szívfél katéterezéssel mért átlagos pulmonális artériás nyomással (mPAP), és a pulmonális vaszkuláris rezisztenciával (PVR) SSC PAH-ban (98). Ezek az adatok azt a feltételezésünket erősítették meg, hogy az emelkedett NT-proBNP rossz prognózist jelent **(10. ábra)**. Az NT-proBNP elismert szerepével ellentétben az NT-proANP diagnosztikus és prognosztikus szerepe kevésbé tisztázott. Feltehetően a fibrózis miatt csökkent bal kamra tágulékonyosság, a pitvari nyomás emelkedése, a pitvari falfeszülés az ANP szekréciónak fokozhatja, így az NT-proANP szintje akár már a szisztolés diszfunkció kialakulása előtt megemelkedhet (99). A klinikai gyakorlatban NT-proANP meghatározás helyett az NT-proBNP mérésére tértek át, míg adataink alapján az NT-proANP értékes kiegészítő marker lehet. Az NT-proANP jobbnak bizonyult az 5 éves prognózis előrejelzésében, mint az NT-proBNP, ezért szélesebb körű alkalmazása, kiegészítő paraméterként használva alkalmas lehet a szívérintettség korai felismerésére, magasabb rizikójú betegek szűrésére, szorosabb kardiológiai gondozással, szükség esetén invazív beavatkozással javítva a szisztémás szklerózisos betegek életminőségét, mortalitását.

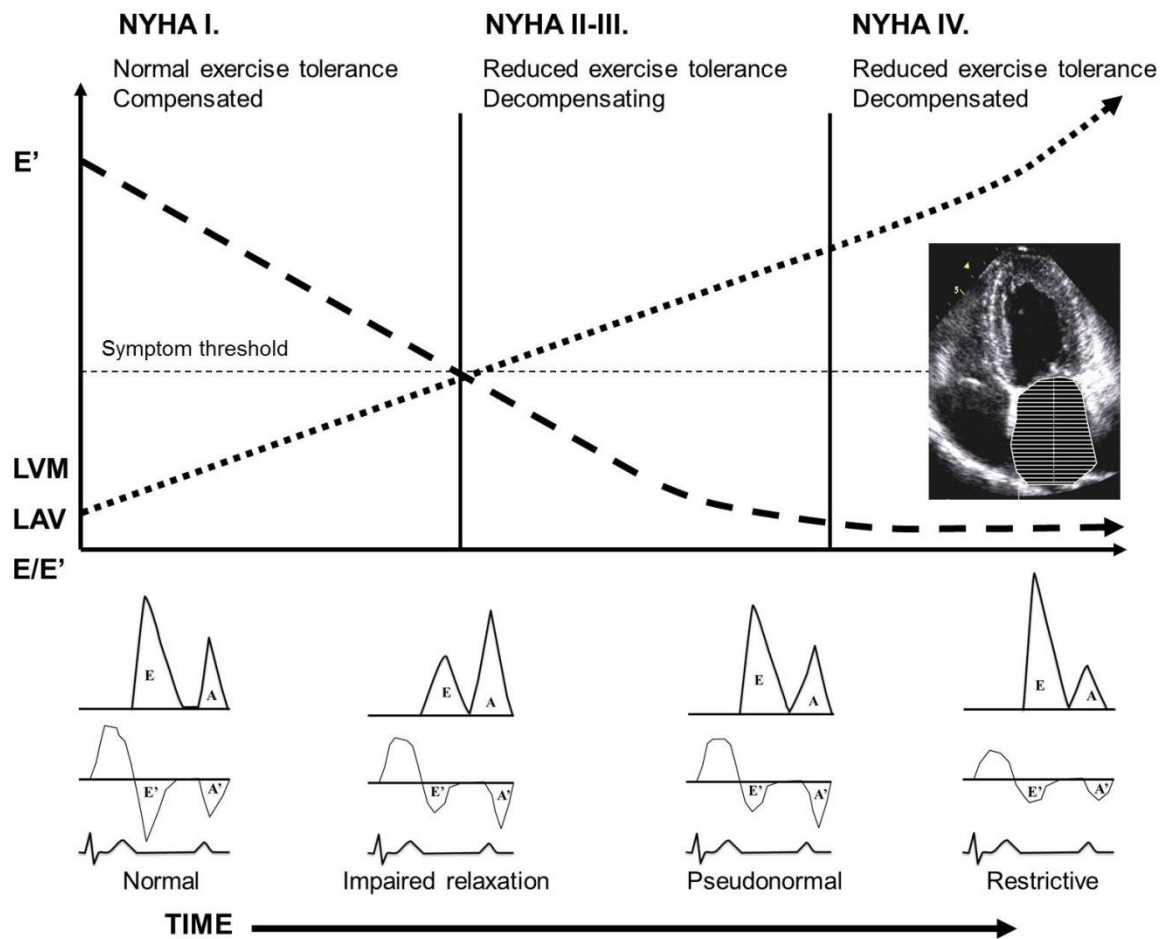
A szisztolés és/vagy diasztolés diszfunkció már a betegség korai szakaszában jelentkezhet, több évvel megelőzheti a klinikai tünetek megjelenését. Kardiális érintettség esetén a bal pitvar működésének megváltozása megelőzheti a bal kamra diszfunkcióját, ezért a bal pitvar mechanikájának vizsgálata számos új információt rejthet. A konvencionális echokardiográfia alulbecsüli a bal kamra diszfunkció felismerését akár 15%-kal egyéb érzékenyebb, pl. TDI módszer alkalmazásához képest (30). A szöveti Doppler echokardiográfia és a speckle-tracking alapú strain rate ígéretes és hasznos technikáknak bizonyulnak a szív diasztolés és szisztolés funkciójának felmérésében (32;100;101). Korábbi vizsgálatok - leginkább a transzmitrális beáramlási görbe (E/A) alapján - bebizonyították, hogy a diasztolés diszfunkció előfordulása gyakori SSC-ben. Könnyű reprodukálhatósága és megbízhatósága miatt ma rutinvizsgálatként végezzük a mitrális beáramlási görbe elemzését. A vizsgálat előnye mellett számos tényező befolyásolja a görbe értékelhetőségét, úgymint a pillanatnyi volumenterhelés, a preload, a végszisztolés volumen, a szívfrekvencia, az életkor és a kontraktilitás. A kardiális eltérések együttes fennállásának vizsgálatkor a nagyszámú beteganyag miatt a mitrális beáramlási görbét elemeztük a diasztolés diszfunkció

megítélésére. Fontos azonban kiemelnünk, hogy többszörös változós analízisünkben a trikuszipidális regurgitációs sebesség - mely mind PAH-ban, mind bal kamra diszfunkcióban megemelkedhet – a mortalitás független prediktora volt **(3.táblázat)**.

Új echokardiográfiás technikák lehetővé tették az eddig zajnak minősülő, a miokardium mozgásából eredő jel felerősítését, és a vér mozgásából származó jel kiszűrését. Ezáltal képet kaphatunk a miokardium regionális és globális funkcióiról. A gyakorlatban elterjedt módszer, amivel mérhetővé vált a szívizomrostok rövidülési (szisztolében), és megnyúlási (diasztolében) sebessége, a szöveti Doppler echokardiográfia. Ellentétben a mitrális beáramlási görbe paramétereivel nem befolyásolják a mérési eredményeket olyan faktorok, mint a bal kamrai végdiasztolés nyomás, vagy a szívfrekvencia. A mitrális anuluson mért kora diasztolés sebesség (E') a bal kamrai relaxáció, a mitrális beáramlás kora diasztolés sebessége és a mitrális anulus kora diasztolés sebességének az aránya (E/E') a bal kamrai töltőnyomás becslésére alkalmas.

Újabb vizsgálatokban alkalmazták a TDI-t az SSc-s betegek diasztolés diszfunkció gyakoriságának meghatározására (32;102-105), az eredmények azonban még mindig ellentmondásosak, mivel a diasztolés diszfunkció megközelítése nem volt egységes a vizsgálatokban (106). A miokardiális fibrózis progressziójával csökken a kamrák aktív relaxációja, romlik a kamrák tágulékonysága, ez pedig a kora diasztolés sebességek – jellemzően a mitrális anuláris E' sebessége - csökkenéséhez vezet megtartott ejekciós frakció mellett is, mely diasztolés funkciózavarhoz, vagy manifeszt diasztolés szívelégtelenséghez vezet. Számos klinikai tünet jellemzi a szimptomás diasztolés diszfunkciót, úgymint csökkent fizikai terhelhetőség, nehézlégzés, dekompenzáció **(10.ábra)**.

10. ábra A diasztolés funkció romlásának összefoglalása SSc-ben



A diasztolés szívelégtelenségben használt „szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval” (heart failure with preserved ejection fraction -HFPEF) kifejezés arra utal, hogy diasztolés szívelégtelenségben romlik a bal kamra longitudinális szisztolés funkciója (mitrális anuláris S sebességgel jellemezhető), de nem annyira, mint szisztolés szívelégtelenségben, ahol a longitudinális és radiális szisztolés funkció károsodása az ejekciós frakció csökkenéséhez vezet (107).

A diasztolés diszfunkció hosszú távú követésével foglalkozó tanulmányunk legfontosabb eredménye, hogy szoros összefüggést mutattunk ki a diasztolés diszfunkció és a kardiovaszkuláris mortalitás között SSc-s betegekben. Szisztémás szklerózisban a súlyos bal kamra szisztolés diszfunkció a betegek kis hányadában fordul elő (31), vizsgálatunkban is minden betegnél megtartott ejekciós frakciót mértünk. A longitudinális szisztolés és diasztolés sebességek csökkenését, mely a bal kamrai kontrakció és relaxáció egymásrataltságát jelzik, vizsgálatunkban is igazoltuk SSc-s betegeinknél. Prospektív

vizsgálatunkban a jelenleg érvényben lévő ASE/EACVI (Amerikai és Európai Echokardiográfiás Társaságok) ajánlás alapján határoztuk meg a bal kamrai diasztolés funkció romlását (108). Enyhe, vagy közepesen csökkent szisztolés diszfunkciót az SSc-s betegcsoportunk 62%-ában igazoltunk **(5.táblázat)**.

Korábban restriktív mintájú mitrális beáramlással járó funkciózavart is közöltek az irodalomban (109), ezzel ellentétben a mi vizsgálatunkban nem igazoltunk ilyen súlyos fokú diasztolés diszfunkciót. Az SScMI háttérében mikrovaszkuláris eltéréseket feltételezünk, de a koronária betegség is szerepet játszhat a bal kamra diasztolés funkciójának romlásában. Nem történt multicentrikus, invazív hemodinamikai felmérés a CAD előfordulási gyakoriságának tekintetében, de a koronária betegség gyakoriságának vizsgálati nehézségeit már ismertettük. A diasztolés diszfunkció prognózisának vizsgálatokor beválogatott betegek közt nagyobb arányban (38%) igazoltunk koszorúér betegséget, mint egy 172 főt magába foglaló tanulmány (23;24) eredménye (22%) alapján. A vizsgálatunkban nagyobb arányban mutatkozott diasztolés funkciózavar és szívelégtelenség, mely részben a magas kardiovaszkuláris kockázatú populáció, és a gyakoribb koronária betegség előfordulásának tulajdonítható **(6. táblázat)**.

Problémát jelent a kardiovaszkuláris halálozás gyakoriságának megítélése is SSc-ben. Az egyes vizsgálatok összehasonlítása nehézkes a halál okának különböző szempontból történő megállapítása miatt (15;110-113). Az irodalmi adatokhoz képest a vizsgálatunkban kimutatott kardiovaszkuláris halálozás magasabb előfordulását okozhatta a kísérőbetegségek, mint a koszorúér betegség, vagy a hipertónia gyakoribb társulása. Legjobb tudomásunk szerint eddig egyetlen tanulmány foglalkozott a diasztolés funkciózavar hosszú távú prognosztikai értékével SSc-s betegeknél. Hinchcliff és munkatársai írták le először egy 1.9 éves követéses vizsgálat során, hogy a miokardiális relaxációt jelző E' paraméter a mortalitás független prediktora. Saját eredményünk egyezik az említett tanulmány eredményével, kiegészítve azzal, hogy a bal pitvari térfogat index is a mortalitás független prediktora SSc-s páciensek esetén. A bal pitvar mérete – pitvarfibrillációt és billentyű betegséget kivéve – a töltőnyomás emelkedés mértékének és súlyosságának indikátora (114). Már ismert, hogy a bal pitvar megnagyobbodása SSc-ben szisztémás hipertónia vagy bal kamra hipertrófia nélkül a diasztolés funkciózavar egyértelmű jellemzője (115). Az LVM index prognosztikai értéke kevésbé tisztázott, mivel a diasztolés diszfunkció kialakulását az SSc miokardiális érintettségének következményeként tartjuk számon, sem mint általános

faktor, például a hipertónia következményeként. A hipertónia és ennek kapcsán kialakult bal kamra hipertrófia nagyobb arányban fordult elő a vizsgált betegeinkben.

A bal kamra diasztolés diszfunkciójáról SSc-ben már sokat tudunk keresztmetszeti vizsgálatok alapján. Minden esetben azt találták, hogy a bal kamra diasztolés diszfunkció súlyossága az SSc betegség tartamától függ (102;104). Az első hosszmetzeti vizsgálatot Maione és munkatársai végezték. Munkájuk során a diasztolés funkció romlását a mitrális beáramlási görbe (E/A) elemzésével végezték, mely módszer önmagában nem elégséges a normális és a pszeudonormális (normálisnak tűnő, ám magas töltőnyomással járó, vagy közepes fokú diasztolés funkció zavar) mitrális beáramlási minta elkülönítésére. A 65 hónapos követési idő alatt a bal pitvar méretének növekedése és a bal kamra falvastagsága összevethető a mi vizsgálati eredményeinkkel (18). A legújabb, szöveti Doppler mérésen alapuló tanulmányban D'Alto és munkacsoportja SSc-ben a bal kamrai diasztolés diszfunkció gyakori előfordulását, és a funkció romlását igazolta egy 3 éves követéses vizsgálattal (105).

Az SSc-s betegek diasztolés funkciójának követésére mi is a szöveti Doppler echokardiográfiát alkalmaztuk. A vizsgálat kezdete előtt nem sokkal felfedezett szklerodermás betegek bal kamrai relaxációt jelző laterális E' paraméter jelentősen csökkent a követési idő alatt, míg az előrehaladottabb stádiumban lévő SSc-s betegek anuláris E' paramétere nem változott, vagy kismértékben nőtt, ami a szöveti Doppler mérések véletlenszerű hibájából is eredhet (**9. ábra**). Általánosságban véve a laterális E' értéke nem mutatott jelentős változást a vizsgálati idő alatt. Vizsgálatunkban a bal pitvari térfogat index és az E/E' értékének folyamatos progresszióját észleltük. Megfigyeléseink alapján megállapítható, hogy a szisztémás szklerózis progressziója során lassul a bal kamra tágulékonyosságának csökkenése, míg a töltőnyomás folyamatosan emelkedik (**10. ábra**). Figyelembe véve azt a tényt, hogy az általános miokardiális érintettséget jelző mitrális anuláris E' értéke nem változik jelentősen az idő előre haladtával, a fibrotikus folyamatok lassulására következtethetünk. Ez a megfigyelésünk összhangban áll Gabrielli és munkatársai által tanulmányozott szisztémás szklerózis pathofiziológia változásaival (116).

6.1 Korlátozó tényezők

A megbízható eredményeket adó vizsgálatainkkal kapcsolatban számos limitáló tényezőt kell figyelembe vennünk. Európán belül a magyar lakosság a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek közé tartozik, mely az SSc-s betegek szív és érrendszeri betegségének gyakoriságát is befolyásolhatja. Az iszkémiás szívbetegség rizikófaktorai közül a cukorbetegség megfelelő kezelése, a dohányzásról való leszoktatás kiemelt fontosságúnak tűnik szisztémás szklerózisos betegekben is, azonban a diabétesz mortalitásra gyakorolt hatására nem következtethetünk kizárólag egy vizsgálat alapján. A szisztémás szklerózis egy ritka betegség, következtetéseinket egy centrum, a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinika adataiból vontuk le. A kis beteglétszám miatt az eredményeink túlbecsülhetik egyes faktorok prognosztikai értékeit a mintákban szereplő alacsony gyakoriság miatt. A hosszú követési idő és a viszonylag nagy halálozási gyakoriság ugyanakkor nagyrészt ellensúlyozza a kis beteglétszám miatti statisztikai szignifikancia kérdését, ezért eredményeink alátámasztására nagyobb SSc-s populáció vizsgálatára van szükség.

Tanulmányainkból a szívérintettség primer és szekunder formáiról további következtetéseket nem tudunk levonni.

Az alacsony beteglétszám miatt a nátriuretikus peptid szintek tekintetében határérték szignifikancia szinteket igazoltunk. Az NT-proANP széleskörű javaslatának megalapozásához szintén további, randomizált összeállítású vizsgálat végzése indokolt.

A diasztolés diszfunkció felismerésére egyes TDI mérési ajánlások a mitrális anuluson mind a laterális, mind a septális szögletben javasolják a mélységkapu elhelyezését. Ezzel szemben a laterális anuluson mért sebesség reprodukálhatósága a jobb, és a globális bal kamra funkcióról ad tájékoztatást, míg a septális sebesség a jobb kamra diszfunkciójától is függ, ami gyakori az SSc-s betegeknél. Ezek ismeretében saját vizsgálatunkban a laterális anuláris sebességeket mértük a bal kamra longitudinális funkció megítélésére.

A további kutatási terveink közt az iszkémia / fibrózis / falmozgászavar hármának kialakulását, esetleges terápiás intervenciót lehetővé tévő mechanizmusainak feltárását célzó non-invazív vizsgálatok végzése szerepel.

7 KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEINK

A szisztémás szklerózis kardiális érintettségét vizsgáló prospektív kohorsz vizsgálataink főbb eredményei:

- A. Az iszkémiás szívbetegség előfordulása jelentős átfedést mutat a pulmonális hipertóniával SSc-ben. A mikrovaszkuláris diszfunkció és koronária betegség önmagában, vagy pulmonális hipertóniával társulva jelentősen növeli az 5 éves kardiovaszkuláris mortalitást. A szklerodermás betegek gondozása során nagyon fontos a rendszeresen végzett kardiológiai szűrő-, és szükség esetén invazív vizsgálatok elvégzése a korai diagnózis és terápiás stratégia felállítása érdekében.
- B. A nátriuretikus peptideknek jelentős diagnosztikai és negatív prediktív értéke van. Az emelkedett nátriuretikus peptid szint a beteg későbbi várhatóan kedvezőtlen állapotára utal, így nem csak diagnosztikus, hanem prognosztikus szerepe is igazolódott. Az NT-proANP kiegészítő markerként használva elősegíti a szívérintettség korai felismerését és a prognózis meghatározását.
- C. SSc-ben a diasztolés funkciózavar előfordulása gyakori és a mortalitás kockázatát növeli. A szisztémás szklerózis progressziója során szöveti Doppler méréseink eredményei alapján a bal kamra tágulékenységének csökkenése lelassul, míg a töltőnyomás folyamatosan emelkedik. Ezért a diasztolés diszfunkció követése a betegek gondozásában alapvetőnek tekinthető.

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom mindazoknak, akik lehetővé tették a PhD dolgozat elkészítését.

Mindenekelőtt témavezetőmnek, *Dr. Komócsi András*nak szeretném szívből megköszönni az évek során adott tanácsait, építő jellegű kritikáit, példamutatását, türelmét, mely nélkül e doktori értekezés nem születhetett volna meg.

Őszinte köszönetet mondok programvezetőmnek, *Prof. Dr. Czirják László*nak, és a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikán dolgozó összes kollégának, különösképpen *Dr. Minier Tündének*. Ők tették lehetővé számomra gondos, alapos munkájukkal a szisztémás szklerózisos betegek adatainak gyűjtését.

Köszönettel adózom *Dr. Faludi Réka*nak, akitől folyamatos segítséget, támogatást kapok egyetemi éveim óta, a szisztémás szklerózisos betegek ambuláns vizsgálatainak szervezésében, kivitelezésében és a kardiológiai osztályos ellátásukért.

Segítségemre volt még témavezető tanáraimon kívül *Dr. Pintér Tünde* és *Dr. Vorobcsuk András* a betegek invazív vizsgálatainak kivitelezésében, és tudományos munkásságuk példamutatásával.

Köszönetet mondok *Dr. Szokodi István*nak és a finnországi Oului Egyetem Farmakológiai és Toxikológiai Intézet dolgozóinak a nátriuretikus peptidek analízisa miatt.

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni a PTE ÁOK Szívgyógyászati Klinika, a Reumatológiai és Immunológiai Klinika, és a Kóréletani Intézet asszisztensnőinek aktív közreműködésükért, mely jelentősen hozzájárult a dolgozat elkészültéhez.

Szeretnék köszönetet mondani a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Belgyógyászati és Kardiológiai Osztályán dolgozó munkatársaimnak, vezetőimnek, *Dr. Tóth Leventének*, *Dr. Papp Elődnek* és *Dr. Kerkovits Gábornak* a tőlük kapott folyamatos támogatásért.

Külön köszönettel tartozom szüleimnek, nővéreimnek, férjemnek és gyermekeimnek, amiért türelmükkel és szeretetükkel támogattak kutatásaim és a dolgozat megírása során.

Reference List

- (1) Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):224.
- (2) Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pinter T, Lenkey Z, Kolto G, et al. The impact of cardio-pulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jan 5;51(6):1027-36.
- (3) Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008 Feb;37(4):223-35.
- (4) Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010 Mar;9(5):A311-A318.
- (5) Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988 Aug;27(4):286-90.
- (6) Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001 Jun;44(6):1359-62.
- (7) Czirjak L, Kiss CG, Lovei C, Suto G, Varju C, Fuzesi Z, et al. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol* 2005 Nov;23(6):801-8.
- (8) Steen VD, Medsger TA, Jr. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007 Feb 28.
- (9) Fabian G, Tovari E, Baranyay F, Czirjak L. Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12(2):161-4.
- (10) Steen VD, Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000 Oct 17;133(8):600-3.
- (11) Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA, Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990 Sep 1;113(5):352-7.
- (12) Kumanovics G, Zibotics H, Juhasz E, Komocsi A, Czirjak L. Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with early undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001 Sep;19(5):551-9.

- (13) Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991 Nov;34(11):1371-80.
- (14) Medsger TA, Jr., Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 1971 Sep;75(3):369-76.
- (15) Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Jr., Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005 Jan;118(1):2-10.
- (16) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002 Mar;81(2):139-53.
- (17) Czirjak L, Pakozdi A, Kumanovics G, Varju C, Szekanecz Z, Nagy Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007 May 22.
- (18) Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri dH, La Montagna G, Manguso F, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Apr;34(5):721-7.
- (19) Hegedus I, Czirjak L. Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1995;14(2):161-4.
- (20) Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis* 1996 Jul;55(7):455-60.
- (21) Nagy Z, Czirjak L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictor of survival in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005 Mar;23(2):165-72.
- (22) Czirjak L, Pakozdi A, Kumanovics G, Varju C, Szekanecz Z, Nagy Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):59-63.
- (23) Akram MR, Handler CE, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Nov;45(11):1395-8.
- (24) Tarek e, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006 Jul;25(4):487-90.
- (25) McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004 Jul;126(1 Suppl):14S-34S.

- (26) Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009 May;27(3 Suppl 54):59-63.
- (27) Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006 Jun;27(12):1485-94.
- (28) Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005 Oct;128(4):2368-74.
- (29) Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, Weber S, Kahan A, Meune C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis* 2009 Dec;68(12):1885-9.
- (30) Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010 Jan;103(1):46-52.
- (31) Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010 Jan;69(1):218-21.
- (32) Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008 May 31;58(6):1803-9.
- (33) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988 Feb;15(2):202-5.
- (34) 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 Nov 1;72(11):1747-55.
- (35) Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, de Marchi SF, Hille R, Wustmann K, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2011 Nov;12(11):871-80.
- (36) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Dec;18(12):1440-63.

- (37) Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. 1975. Geneva, World Health Organization. Ref Type: Edited Book
- (38) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-S54.
- (39) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009 Oct;30(20):2493-537.
- (40) Komocsi A, Pinter T, Faludi R, Magyari B, Bozo J, Kumanovics G, et al. Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010 Jan;69(1):202-5.
- (41) Kern MJ. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000 Mar 21;101(11):1344-51.
- (42) Ala-Kopsala M, Ruskoaho H, Leppaluoto J, Seres L, Skoumal R, Toth M, et al. Single assay for amino-terminal fragments of cardiac A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem* 2005 Apr;51(4):708-18.
- (43) Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, Leipala J, Ruskoaho H, Leppaluoto J, et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem* 2004 Sep;50(9):1576-88.
- (44) Abbott KC, Trespalacios FC, Welch PG, Agodoa LY. Scleroderma at end stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *J Nephrol* 2002 May;15(3):236-40.
- (45) Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Feb;39(4):269-77.
- (46) Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991 Apr;34(4):403-13.
- (47) Valentini G, Black C. Systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 Dec;16(5):807-16.
- (48) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002 Nov;46(11):2983-9.

- (49) Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin IT, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2006 Jan;54(1):184-91.
- (50) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009 Feb;60(2):569-77.
- (51) Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Jan;42(1):71-5.
- (52) Kahan A, Nitenberg A, Foulst JM, Amor B, Menkes CJ, Devaux JY, et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum* 1985 Jun;28(6):637-46.
- (53) Pinter T, Faludi R, Magyari B, Vorobcsuk A, Kumanovics G, Minier T, et al. Mechanism of coronary flow reserve reduction in systemic sclerosis: insight from intracoronary pressure wire studies. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Apr;50(4):781-8.
- (54) Pinter T, Faludi R, Magyari B, Vorobcsuk A, Kumanovics G, Minier T, et al. Mechanism of coronary flow reserve reduction in systemic sclerosis, insight from intracoronary pressure-wire studies. *Rheumatology (Oxford)* 2010;in press-doi:10.1093/rheumatology/keq402.
- (55) Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol* 2008 Nov;20(6):697-702.
- (56) Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA, Jr. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996 Apr;39(4):677-81.
- (57) Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003 Sep;62(9):890-3.
- (58) Montisci R, Ruscazio M, Lai S, Vacca A, Cauli A, Passiu G, et al. Effect of a single IV administration of L-propionylcarnitine on myocardial microcirculation assessed by coronary flow velocity reserve measurement in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):163-71.
- (59) Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Foulst JM, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1986 Sep;45(9):718-25.
- (60) Nakajima K, Taki J, Kawano M, Higuchi T, Sato S, Nishijima C, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial

- perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001 Feb;42(2):183-8.
- (61) Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990 Apr;47(4):483-9.
- (62) Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Nitenberg A, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986 May 29;314(22):1397-402.
- (63) Allanore Y, Meune C, Vignaux O, Weber S, Legmann P, Kahan A. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol* 2006 Dec;33(12):2464-9.
- (64) Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol* 1999 Oct;34(4):1193-200.
- (65) Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010 Dec;138(6):1383-94.
- (66) Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Graninger W, Kqiku X, et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum* 2012 Apr;64(4):1257-62.
- (67) Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005 Dec;52(12):3792-800.
- (68) Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008 Jun;67(6):808-14.
- (69) Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2010;11:12.
- (70) Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009 Feb;30(4):394-403.
- (71) Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006 Jul;92(7):926-32.

- (72) Humbert M, Yaici A, de GP, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011 Nov;63(11):3522-30.
- (73) Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011 Jul;63(7):2078-90.
- (74) Poms AM, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD. Comorbid Conditions and Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A REVEAL Registry Analysis. *Chest* 2013 Jan 24.
- (75) Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012 Jul;33(13):1635-701.
- (76) Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Mar;48(3):304-8.
- (77) Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S55-S66.
- (78) Mangat H, de Bold AJ. Stretch-induced atrial natriuretic factor release utilizes a rapidly depleting pool of newly synthesized hormone. *Endocrinology* 1993 Sep;133(3):1398-403.
- (79) Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995 Feb;25(2):227-34.
- (80) Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003 Jun;24(3):341-56.
- (81) Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004 Jan;50(1):33-50.
- (82) de Sa DD, Chen HH. The role of natriuretic peptides in heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2008 May;10(3):182-9.
- (83) Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001 Jun;7(2):183-93.

- (84) Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jan 16;39(2):202-9.
- (85) Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999 Jul;93(7):507-14.
- (86) Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001 Dec;120(6):2047-50.
- (87) Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001 Sep;22(17):1527-60.
- (88) Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011 Jun;97(12):959-63.
- (89) Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-S20.
- (90) Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 May 11;55(19):2062-76.
- (91) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012 Jul;33(14):1787-847.
- (92) McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006 Sep 26;114(13):1417-31.
- (93) Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Gatzoulis MA, Settas L. Natriuretic peptides in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Feb;39(4):278-84.
- (94) Oravec RM, Bredemeier M, Laurino CC, Pinotti AF, Rohde LE, Brenol JC, et al. NT-proBNP levels in systemic sclerosis: association with clinical and laboratory abnormalities. *Clin Biochem* 2010 Jun;43(9):745-9.
- (95) Cavagna L, Caporali R, Klersy C, Ghio S, Albertini R, Scelsi L, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial

- hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010 Oct;37(10):2064-70.
- (96) Hesselstrand R, Wildt M, Ekmeahag B, Wuttge D, Scheja A. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult. *Scand J Rheumatol* 2010 Sep 21.
- (97) Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013 May 18.
- (98) Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003 Nov;97(11):1230-6.
- (99) Kazzam E, Caidahl K, Hedner T, Waldenstrom A. Functional explanation for increased atrial natriuretic peptide in systemic sclerosis. *Clin Cardiol* 1995 Nov;18(11):647-52.
- (100) Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 Mar;20(3):234-43.
- (101) Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 4;47(7):1313-27.
- (102) 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 Mar;30(2 Suppl 71):S30-S37.
- (103) Plazak W, Gryga K, Sznajd J, Tomkiewicz-Pajak L, Suchon E, Willisowska J, et al. Diastolic heart dysfunction, increased pulmonary capillary wedge pressure and impaired exercise tolerance in patients with systemic sclerosis. *Kardiol Pol* 2011;69(3):243-9.
- (104) Rosato E, Maione S, Vitarelli A, Giunta A, Fontanella L, de Horatio LT, et al. Regional diastolic function by tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Rheumatol Int* 2009 Jun;29(8):913-9.
- (105) D'Alto M, Cuomo G, Romeo E, Argiento P, Iudici M, Vettori S, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Apr;43(5):673-80.
- (106) Shuai XX, Chen YY, Lu YX, Su GH, Wang YH, Zhao HL, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? *Eur J Heart Fail* 2011 Jul;13(7):737-45.

- (107) Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005 Aug;7(5):820-8.
- (108) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Feb;22(2):107-33.
- (109) de GP, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan;67(1):31-6.
- (110) Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000 Nov;43(11):2437-44.
- (111) Czirjak L, Kumanovics G, Varju C, Nagy Z, Pakozdi A, Szekanecz Z, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan;67(1):59-63.
- (112) Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007 Jul;66(7):940-4.
- (113) Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010 Oct;69(10):1809-15.
- (114) Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 1;42(7):1206-7.
- (115) Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Flett SM, Tan PL, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1996 Oct;35(10):983-8.
- (116) Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009 May 7;360(19):1989-2003.

9 ÁBRAJEGYZÉK ÉS TÁBLÁZATJEGYZÉK

Ábrajegyzék

1. ábra	A katéterezésre került 30 szisztémás szklerózisos beteg vizsgálati eredményei.....	19
2. ábra	120 SSc-s beteg kardiális érintettségének változását szemléltető folyamatábra 5 éves követési idő alatt.	20
3. ábra	A szívkatéteres vizsgálatra került 30 SSc-s beteg túlélési adatai a vizsgálat eredménye szerinti csoportosításban.	21
4. ábra	A szisztémás sclerosisos betegek túlélése a katéterezés során igazolt eltérések számának függvényében, a teljes kohort túlélési adataihoz (szürke, SSc) képest.	23
5. ábra	A vizsgált eltérések a követés alatt.....	27
6. ábra	Nátriuretikus peptidok prognosztikus értéke az 5 éves eseménymentes túlélésre vonatkozóan szisztémás szklerózisban	28
7. ábra	A nátriuretikus peptidok prognosztikus értéke	29
8. ábra	ROC görbék és Kaplan-Meier túlélési görbék az LVM index (A), az LA térfogat index (B) and laterális E'(C) diagnosztikus és prediktív értékének ábrázolására	35
9. ábra	Az SSc fennállásának ideje a betegség progressziójának szignifikáns mutatója:.....	37
10. ábra	A diasztolés funkció romlásának összefoglalása SSc-ben.....	47

Táblázatjegyzék

1. táblázat	A vizsgálatba került 120 szisztémás szklerózisos beteg és a 30 kombinált jobb és bal szívfél katéterezésen átesett szisztémás szklerózisos beteg klinikai jellemzői.....	15
2. táblázat	A vizsgálatba került 120 szisztémás szklerózisos beteg kezdeti keresztmetszeti vizsgálat klinikai jellemzői, pulmonális kivizsgálási és echokardiográfiás jellemzői	17
3. táblázat	Többszörös változós Cox regressziós analízis eredményei	24
4. táblázat	A vizsgálatba került 144 szisztémás sclerosisos beteg klinikai jellemzői, pulmonális kivizsgálási és echokardiográfiás jellemzői.....	24
5. táblázat	A vizsgált betegcsoportok legfontosabb paraméterei	30
6. táblázat	A túlélő és az elhunyt SSc-s betegek klinikai és echokardiográfiás paraméterei.....	32
7. táblázat	Az SSc-s betegek alap- és követési echokardiográfiás paraméterei	36

10 GYAKRABBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK

2D	-	2-dimenziós
6-MWT	-	6 perces járásteszt
A	-	késődiasztolés sebesség
A'	-	késődiasztolés longitudinális sebesség
ACA	-	anti-centromer antitest
ACE	-	angiotenzin konvertáz enzim
ANA	-	antinukleáris antitest human HEp-2 sejttenyészetben
ANP	-	A-típusú nátriuretikus peptid
BNP	-	B-típusú nátriuretikus peptid
BMI	-	body mass index
BSA	-	testfelszín
CCB	-	kalcium-csatorna blokkoló
CI	-	konfidencia intervallum
COPD	-	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CPH	-	cyclophosphamid
CT	-	computer tomográfia
DLCO	-	CO diffúziós kapacitás
dSSc	-	diffúz kután szisztémás szklerózis
E	-	koradiasztolés sebesség
E':	-	koradiasztolés longitudinális sebesség
EULAR	-	European League Against Rheumatism
EUSTAR	-	The Scleroderma Trials And Research
E/A	-	a korai (E) és késői (A) transzmitrális áramlási sebességek hányadosa
FVC	-	erőltetett vitálkapacitás
HR	-	rizikó hányados (hazard ratio)
HRCT	-	nagyfelbontású tüdő computer tomográfias vizsgálat
hsCRP	-	nagy-érzékenységű C-reaktív protein

ISZB	-	Ischemiás szívbetegség
LDH	-	laktát dehidrogenáz szérum szint
LE	-	késői kontrasztanyag halmozás (late enhancement)
ISSc	-	limitált kután szisztémás szklerózis
LA		bal pitvar
LV	-	bal kamra
LVEF	-	bal kamrai ejekciós frakció
LVM	-	bal kamrai izomtömeg
LVM index		bal kamrai izomtömeg index
MVD	-	mikrovaszkuláris diszfunkció
NYHA	-	New York Heart Association
OR	-	esélyhányados (odds ratio)
PAH	-	pulmonális artériás hipertónia
QCA	-	kvantitatív koronária angiográfia
Pa	-	a katéter hegyénél mért artériás nyomás
Pd	-	disztális koronária nyomás
PVR	-	pulmonális vaszkuláris rezisztencia
RV	-	jobb kamra
S	-	szisztolés longitudinális sebesség
SCL-70	-	Scl-70 antitest
SMR	-	korkiegyenlített, standardizált mortalitási arány
SPSS	-	Statistical Package for Social Sciences
SSc	-	szisztémás szklerózis
SScMI	-	a szisztémás szklerózis primer miokardiális érintettsége
SRC	-	szkleroderma renális krízis
TDI	-	szöveti Doppler echokardiográfia
Th1/Th2	-	Thymus eredetű, 1. és 2. típusú helper sejtek aránya
WHO	-	egészségügyi világszervezet

11 PUBLIKÁCIÓS LISTA

2014

- 1 Költő Gyöngyvér, Olli Vuolteenaho, Szokodi István, Faludi Réka, Tornyos Adrienn, Heikki Ruskoaho, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András
Prognostic value of N-terminal natriuretic peptides in systemic sclerosis: a single center study.

Clinical and Experimental RHEUMATOLOGY

IF: 2.973

- 2 Költő Gyöngyvér, Faludi Réka, Aradi Dániel, Bartos Barbara, Kumánovics Gábor, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András
Impact of cardiac involvement on the risk of mortality among patients with systemic sclerosis: a 5-year follow-up of a single-center cohort.

CLINICAL RHEUMATOLOGY 33:(2) pp. 197-205. (2014)

IF: 1.774

- 3 Költő Gyöngyvér, Szokodi István, Faludi Réka, Tornyos Adrienn, Ruskoaho Heikki, Vuolteenaho Olli, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András
Circulating natriuretic peptides as prognostic parameters in systemic sclerosis, single center study = Nátriuretikus peptidek prediktív szerepe szisztémás sclerosisban.

CARDIOLOGIA HUNGARICA 44: pp. E29-30. (2014)

Magyar Kardiológusok Társasága 2014. évi tudományos kongresszusa. Balatonfüred

- 4 Faludi Réka, Költő Gyöngyvér, Bartos Barbara, Csimá Georgina, Czirják László, Komócsi András

Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: Determinants of mortality and disease progression. ***SEMINARS IN ARTHRITIS AND***

RHEUMATISM Apr 13: p. S0049-0172(14)00049-3. (2014)

IF: 3.629

2013

- 5 Költő Gyöngyvér, Szokodi István, Czirják László, Komócsi András
N-terminal fragments of a- and b-type of natriuretic peptides: diagnostic and prognostic value in systemic sclerosis. A single center study.

CARDIOLOGIA HUNGARICA 43: p. G17. (2013)

7th International Symposium on Myocardial Cytoprotection (ISMC). Pécs, Magyarország: 2013.09.26 -2013.09.28.

2012

- 6 Komócsi András, Vorobcsuk András, Faludi Réka, Pintér Tünde, Lenkey Zsófia, Költő Gyöngyvér, Czirják László

The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies.

RHEUMATOLOGY 51:(6) pp. 1027-1036. (2012)

IF: 4.212

- 7 Komócsi András, Költő Gyöngyvér, Faludi Réka, Czirják László
Pericarditis szisztémás sclerosisban.

MAGYAR REUMATOLÓGIA 53:(2) pp. 105-110. (2012)

- 8 Komócsi András, Költő Gyöngyvér, Horváth Iván, Kónyi Attila
Comminution of a prolapsed thrombus after coronary stent implantation using cutting balloon.
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 4:(2) pp. 103-105. (2012)
2011
- 9 Komócsi András, Rideg Orsolya, Költő Gyöngyvér, Vorobcsuk András, Aradi Dániel
Genetic variants affecting clopidogrel metabolism have minor influence on platelet reactivity after elective percutaneous coronary intervention.
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 58:(20. Suppl. B) p. 40. (2011)
TCT 2011: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 23rd Annual Scientific Symposium. San Francisco, USA
2006
- 10 Faludi Réka, Tóth Levente, Földi Eszter, Gyömörei Beáta, Költő Gyöngyvér, Simor Tamás, Papp Lajos
Mely tényezők határozzák meg a bal pitvari volumet hipertrófiás és dilatatív cardiomyopathiás betegekben?
CARDIOLOGIA HUNGARICA 36:(Suppl. A.) p. A82. (2006)
Folyóiratcikk/Absztrakt/Tudományos
- 11 Faludi Réka, Tóth Levente, Földi Eszter, Költő Gyöngyvér, Gyömörei Beáta, Simor Tamás, Papp Lajos
Correlation between longitudinal systolic function of the left ventricle and the \square non-velocity-type \square parameters characterizing left ventricular diastolic function.
EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 5:(1) p. 61. (2006)
Heart Failure Congress 2006. Helsinki, Finnország: 2006.06.17 -2006.06.20.
2005
- 12 Faludi Réka, Tóth Levente, Földi Eszter, Költő Gyöngyvér, Gyömörei Beáta, Simor Tamás, Papp Lajos
Correlation between left ventricular mass and the parameters characterizing the left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
EUROPEAN JOURNAL OF ECHOCARDIOGRAPHY 6: p. S107. (2005)
"EUROECHO" 9th Annual Meeting of the European Association of Echocardiography.

Összegzett impakt faktor: 12.588

Idézetek száma:21

Független idézetek száma:18

12 TARTALOM

1	BEVEZETÉS.....	1
2	IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	2
2.1	A szisztémás szklerózis epidemiológiai jellemzői.....	2
2.2	Belső szervi manifesztációk szisztémás szklerózisban.....	3
2.3	Nátriuretikus peptidek mint a kardiális érintettség markerei SSc-ben.....	4
2.4	A diasztolés funkciózavar szisztémás szklerózisban.....	5
3	CÉLKITŰZÉSEK.....	6
4	MÓDSZEREK.....	7
4.1	Beteganyag, módszerek.....	7
4.1.1	Követéses vizsgálataink közös beválasztási és kizárási kritériumai.....	7
4.1.2	A három vizsgálat speciális szempontjai a betegek beválasztáskor.....	8
4.2	Követés.....	9
4.3	Vizsgálati végpontok.....	9
4.4	Echokardiográfia.....	10
4.4.1	Általános echokardiográfiás protokoll.....	10
4.4.2	A diasztolés funkció vizsgálata.....	10
4.5	Jobb szívfél katéterezés.....	11
4.6	Koronária angiográfia.....	12
4.7	Statisztikai vizsgálatok.....	12
4.7.1	Általános statisztikai módszerek a három követéses vizsgálatban.....	12
4.7.2	Egyes vizsgálatokban alkalmazott speciális statisztikai módszerek.....	13
4.8	Nátriuretikus peptid szintek meghatározása.....	14
5	EREDMÉNYEK.....	15
5.1	A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatása.....	15
5.1.1	A betegek utánkövetése, klinikai lefolyás.....	19
5.1.2	Koronária betegség.....	21
5.1.3	Pulmonális hipertónia.....	22
5.1.4	Túlélés.....	22
5.2	Nátriuretikus peptidek diagnosztikus és prognosztikus értéke.....	24
5.3	Diasztolés diszfunkció vizsgálatának eredményei.....	30
5.3.1	Az egészséges önkéntesek és az SSc-s betegek összehasonlítása.....	32
5.3.2	A diasztolés funkciózavar hosszú távú prognosztikai értéke.....	32
6	MEGBESZÉLÉS.....	38
6.1	Korlátozó tényezők.....	50

7	KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEINK.....	51
8	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	52
9	ÁBRAJEGYZÉK ÉS TÁBLÁZATJEGYZÉK.....	63
10	GYAKRABBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK.....	64
11	PUBLIKÁCIÓS LISTA.....	66
12	TARTALOM.....	68