

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Jan Sznajd

ZABURZENIA PERFUZJI MIĘŚNIA SERCOWEGO  
I ZMIANY W UKŁADZIE KRZEPNIĘCIA U CHORYCH  
NA TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. med. Rafał Niżankowski

Pracę wykonano w II Katedrze Chorób Wewnętrznych CM UJ

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik

Kraków, 2005

*Dziękuję Panu Dr hab. Rafałowi Niżankowskiemu za inspirację, dodanie otuchy i cierpliwość, Panu Profesorowi Andrzejowi Szczeklikiowi za opiekę i umożliwienie przeprowadzenia badań oraz koleżankom i kolegom z II Katedry Chorób Wewnętrznych CM UJ, którzy pomogli mi w ich realizacji.*

Wstęp .....	4
Toczeń rumieniowaty układowy .....	4
Patologia serca w SLE .....	5
SLE i choroba wieńcowa .....	6
Zapalenie, krzepnięcie krwi i powikłania sercowo-naczyniowe .....	7
Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego .....	9
Założenia i cel pracy .....	11
Badani .....	12
Kryteria włączenia do badania .....	12
Charakterystyka badanej grupy .....	12
Grupa kontrolna .....	16
Metody .....	17
Badanie kliniczne .....	17
Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego .....	17
Protokół badania .....	17
Parametry akwizycji i rekonstrukcji .....	18
Ocena badania .....	19
Badanie echokardiograficzne .....	22
Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych – pomiar IMT .....	23
Badania laboratoryjne .....	23
Badania podstawowe .....	24
Parametry układu krzepnięcia .....	24
Parametry stanu zapalnego .....	24
Przeciwciała przeciwjądrowe .....	24
Homocysteina .....	25
Antykoagulant toczeniowy .....	25
Przeciwciała antykardiolipinowe (ACL) .....	26
Analiza statystyczna wyników .....	27
Wyniki .....	28
Farmakologiczny test obciążeniowy .....	28
Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego .....	28
Zaburzenia perfuzji a wskaźniki zapalenia i krzepnięcia .....	31
Zaburzenia perfuzji a aktywność i przebieg SLE .....	34
Zaburzenia perfuzji a zespół antyfosfolipidowy .....	37
Zaburzenia perfuzji a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych .....	38
Badanie echokardiograficzne .....	38
Pomiar IMT .....	39
Porównanie wyników badania scyntygraficznego, echokardiograficznego i pomiaru IMT .....	39
Dyskusja .....	40
Wnioski .....	45
Streszczenie .....	46
Piśmiennictwo .....	48

## Wstęp

### ***Toczeń rumieniowaty układowy***

Po łacinie *lupus* znaczy wilk. Przed wiekami określano tak skórne postaci gruźlicy i tocznia. Zmiany na skórze twarzy, ze szpecącym bliznowaceniem, a nierzadko zniszczeniem jej struktur chrzęstnych (*lupus vorax* - wilk żarłoczny) prawdopodobnie ówczesnym kojarzyły się z ranami zadanymi przez wilki. Być może wzbudzały też lęk i postrach, podobnie jak te drapieżniki. Nazwa *lupus erythematosus* zaczęła się pojawiać w literaturze medycznej w pierwszej połowie XIX w. W Polsce przyjął się toczeń, termin, którego źródłosłowem jest czasownik „toczyć”, czyli niszczyć. On także dobrze odzwierciedlał naturę tej choroby. Charakterystyczną cechą tocznia był rumień na policzkach, często łuszczący się i przyjmujący charakterystyczny kształt motyla. Pierwsze ilustracje podobnych zmian skórnych można znaleźć już w epoce renesansu. Słynny Leonardo w mistrzowski sposób ukrył je na twarzy Madonny w obrazie zatytułowanym „Pokłon Trzech Króli”.



Toczeń uważano za schorzenie dermatologiczne aż do 1872 r., kiedy to Kaposi zwrócił uwagę na towarzyszące objawy pozaskórne. Dowiódł tym samym, iż niektóre jego postaci mają charakter ogólnoustrojowy. Badania nad patomechanizmem tej choroby, zwanej obecnie *lupus erythematosus systemicus*, czyli toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE), zapoczątkowali Hargrave i współpracownicy, odkrywając w 1948 r. komórki LE, a następnie Friou wykazując obecność „czynnika przeciwjądrowego”. Dzisiaj wiadomo, że u podłoża SLE leżą zaburzenia immunologiczne, do wystąpienia których predysponują czynniki genetyczne, hormonalne i środowiskowe, choć

etiologia nadal pozostaje nieznana. Podstawową nieprawidłowością jest utrata tolerancji na własne antygeny i wynikające z tego reakcje zapalne, o charakterze komórkowym i humoralnym, prowadzące ostatecznie do uszkodzenia rozmaitych struktur organizmu.<sup>1,2</sup> Obraz kliniczny SLE jest zatem następstwem przewlekłego zapalenia obejmującego zarówno tkanki, narządy jak i naczynia krwionośne. Charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji, zmiennym przebiegiem i różnorodną manifestacją kliniczną. W kohorcie Toronto, obejmującej łącznie 750 chorych, najczęściej obserwowano zmiany skórne (78%), objawy ogólne (zmniejszona tolerancja wysiłku, gorączka, spadek masy ciała, etc.; 77%), zajęcie nerek (74%), zapalenie stawów (63%), zapalenie naczyń (56%) i zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (53%). Nieco rzadziej występowały zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (45%), powiększenie węzłów chłonnych (32%), zapalenie opłucnej (30%) i zapalenie osierdzia (23%), a najrzadziej zespół nerczycowy, zmiany w płucach, zapalenie mięśnia sercowego, żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe i inne.<sup>2</sup> W zależności od populacji choruje od kilkunastu do kilkudziesięciu osób na 100 000, a rocznie odnotowuje się 1,8-7,6 nowych przypadków na 100 000. U kobiet w wieku rozrodczym choroba ta występuje nawet dziesięciokrotnie częściej niż u mężczyzn.<sup>2</sup> Jej następstwem może być upośledzenie sprawności psychicznej lub fizycznej, niewydolność narządowa, a nawet zgon. Najgorzej rokuje zajęcie nerek (*lupus nephritis*) i (lub) ośrodkowego układu nerwowego. Umieralność w tej grupie chorych jest obecnie pięciokrotnie większa niż w populacji ogólnej.<sup>3,4</sup>

### **Patologia serca w SLE**

Proces zapalny w SLE może obejmować także serce. Patologię spotyka się we wszystkich jego strukturach: wsierdziu, mięśniu sercowym, osierdziu, naczyniach i układzie bódźoprzewodzącym. Do jednej z typowych manifestacji klinicznych należało dawniej zapalenie wsierdzia typu Liebman-Sachs'a.<sup>5</sup> We współcześnie wykonywanych badaniach echokardiograficznych u chorych na SLE nie znajduje się już aktywnych vegetacji, a jedynie niewielkie zgrubienia i zwapnienia na zastawce mitralnej lub aortalnej, którym towarzyszy zwykle nieznaczna niedomykalność.<sup>6,7</sup> Dziś jednym z najczęstszych objawów jest zapalenie osierdzia, natomiast typowe *myocarditis* spotyka się zdecydowanie rzadziej.<sup>2</sup> W badaniach histopatologicznych znajduje się nacieki komórek zapalnych i złogi kompleksów immunologicznych.<sup>8</sup>

U części pacjentów obserwuje się je w ścianie małych naczyń, których światło nierzadko wypełniają skrzepliny. Następstwem tych zmian są ogniska martwicy i włóknienia mięśnia sercowego.<sup>5,8</sup> W SLE o dłuższym przebiegu coraz częściej obserwuje się patologię serca niezwiązaną bezpośrednio z aktywnym procesem immunologicznym, między innymi przerost i (lub) upośledzenie podatności rozkurczowej mięśnia lewej komory oraz chorobę wieńcową. Tej ostatniej poświęca się obecnie najwięcej uwagi.

### ***SLE i choroba wieńcowa***

Dokładniejsze poznanie zaburzeń immunologicznych w SLE, otworzyło drogę dla nowych sposobów leczenia. W latach pięćdziesiątych zaczęto stosować kortykosteroidy, a następnie leki immunosupresyjne i immunomodulujące (m.in. cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę, metotreksat, leki przeciwmalaryczne), co znacznie zmniejszyło śmiertelność. W erze prekortykosteroidowej 4 lata od rozpoznania przeżywała mniej niż połowa chorych,<sup>9</sup> natomiast w latach siedemdziesiątych pięcioletnie przeżycie przekroczyło 80%,<sup>10</sup> a obecnie wynosi już ponad 90%.<sup>11</sup> Jednocześnie zmieniły się przyczyny zgonów, choć manifestacja kliniczna SLE pozostała zasadniczo ta sama. Dzisiaj, w ciągu 5 lat od rozpoznania nadal umierają oni z powodu niewydolności narządowej w przebiegu aktywnego tocznia lub infekcji, natomiast jeśli choroba trwa dłużej — a dotyczy to większości z nich — wskutek powikłań sercowo-naczyniowych. Już w 1976 r. Urowitz i in. zaobserwowali, że częstą przyczyną śmierci pacjentów chorujących na SLE dłużej niż 1 rok był zawał serca, a nie bezpośrednie następstwa procesu autoimmunologicznego.<sup>12</sup> W następnych badaniach potwierdzono duży, sięgający 40%, odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, a był to najczęściej zawał serca.<sup>3,11,13,14</sup> W kolejnym, obejmującym prawie 500 kobiet chorych na SLE, zawał serca wystąpił u około 7% w czasie 6-letniej obserwacji, a ryzyko takiego zdarzenia w grupie kobiet w wieku 35-45 lat okazało się prawie 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej.<sup>15</sup>

Jeszcze w latach siedemdziesiątych zawały serca wśród młodych kobiet z SLE tłumaczono raczej zapaleniem tętnic wieńcowych i tworzącymi się wskutek tego zakrzepami,<sup>16,17</sup> choć w jednym z publikowanych wówczas doniesień potwierdzono, że przyczyną martwicy była pęknięta blaszka miażdżycowa.<sup>18</sup> Opisywano także pojedyncze przypadki zatoru materiałem pochodzącym ze zmienionych zapalnie zastawek serca<sup>19</sup> i zakrzepicę bez towarzyszącego zapalenia naczyń w zespole

antyfosfolipidowym.<sup>20</sup> Obecnie przeważa pogląd, że większość przypadków zawału serca w SLE ma podłoże miażdżycowe.<sup>21,22,23</sup> Potwierdziły to badania autopsyjne obejmujące liczniejsze grupy chorych. Bulkey i Roberts w 25% przypadków SLE wykazali obecność typowych zmian miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, choć były to osoby młode, które zmarły z powodów innych niż choroba układu krążenia.<sup>24</sup>

W kolejnym badaniu sekcyjnym prawie połowa spośród 21 kobiet z SLE w wieku 16-37 lat miała zwężenie przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej przekraczające 75%.<sup>25</sup> Klinicznie choroba wieńcowa ujawnia się u około 6-8% chorych,<sup>15,26</sup> natomiast *post mortem* obserwuje się jej zaawansowane stadia nawet u 54% badanych.<sup>3</sup>

W większości przypadków SLE miażdżycy rozwija się bezobjawowo, a zawał serca może być jej pierwszą manifestacją.<sup>15</sup> Wyniki analiz, w których starano się określić okoliczności predysponujące do tak wczesnego jej rozwoju, nie są jednoznaczne. Postulowano, że mogą do niej usposabiać następstwa choroby i jej leczenia, takie jak zaburzenia lipidowe, otyłość, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, hiperhomocysteinemia lub cukrzyca.<sup>21,22,23,27,24</sup> Jednak po uwzględnieniu uznanych czynników ryzyka, częstość zawału serca w tej grupie chorych pozostaje nadal kilkakrotnie większa.<sup>28,29</sup>

Niektórzy autorzy uważają, że to nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna w stosunku do autoantygenów znajdujących się w blaszce miażdżycowej, takich jak na przykład utlenowane LDL, odpowiada za przyspieszoną aterogenezę.<sup>30</sup> Być może wiąże się to z procesem zapalnym, elementem łączącym miażdżycę i choroby autoimmunologiczne.<sup>31,32</sup>

### **Zapalenie, krzepnięcie krwi i powikłania sercowo-naczyniowe**

Za prawidłową hemostazę w ustroju odpowiadają: ściana naczyń krwionośnych, płytki krwi, leukocyty oraz układy krzepnięcia i fibrynolizy. W warunkach fizjologicznych przerwanie ciągłości ściany naczynia i odsłonięcie trombogenicnej warstwy podśródbłonkowej inicjuje szereg zdarzeń prowadzących do powstania czopu hemostatycznego. W pierwszym etapie dochodzi do adhezji płytek do macierzy podśródbłonkowej, ich aktywacji, a następnie agregacji. Kolejnym etapem hemostazy jest stabilizacja czopu płytkowego przez fibrynę. Główną rolę w rozpoczęciu tego procesu odgrywa obecny pod śródbłonkiem czynnik tkankowy, który tworząc kompleks z czynnikiem VII przy obecności jonów wapnia

i fosfolipidów aktywowanych płytek inicjuje następne etapy kaskady krzepnięcia. Powstająca wskutek tego trombina przekształca fibrynogen w przestrzenną sieć fibryny oraz dalej aktywuje płytki. Przebieg tego zjawiska kontrolują endogenne inhibitory krzepnięcia oraz układ fibrynolityczny, ograniczając jego rozprzestrzenianie się i zapewniając utrzymanie płynności krążącej krwi. Do pobudzenia płytek i układu krzepnięcia z jednoczesnym zaburzeniem równowagi między czynnikami pro- i antykoagulacyjnymi dochodzi w różnych stanach patologicznych. Modelowym tego przykładem jest bakteriemia, w której cytokiny zapalne i endotoksyny pobudzają komórki śródbłonka do syntezy i ekspresji czynnika tkankowego<sup>33</sup> oraz inhibitora aktywatora plazminogenu.<sup>34</sup> W ten sposób śródbłonek traci swoje przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne właściwości, czego skutkiem może być zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.<sup>35</sup> Ten model dysfunkcji śródbłonka ułatwił zrozumienie związków zapalenia z krzepnięciem, a zwłaszcza powikłań zakrzepowych miażdżycy.<sup>36</sup>

Najczęstszą przyczyną ostrych zespołów wieńcowych jest pęknięcie pokrywy włóknistej blaszki.<sup>37</sup> Mediatory zapalne kontrolują procesy degradacji i syntezy kolagenu, indukują syntezę enzymów trawiących elementy macierzy<sup>38</sup> i apoptozę komórek mięśni gładkich odpowiedzialnych za jej integralność.<sup>39</sup> Pęknięcie blaszki udostępnia czynnik tkankowy dla osoczowych czynników krzepnięcia.<sup>40</sup> Wydaje się, że cytokiną odpowiedzialną za jego zwiększoną ekspresję na monocytach, makrofagach i komórkach mięśni gładkich *in vivo* jest IL-6.<sup>41</sup> Odsłonięcie trombogenicznej powierzchni może nastąpić także bez pęknięcia blaszki, jeśli dojdzie do powierzchniowego uszkodzenia błony wewnętrznej.<sup>40</sup> Komórki śródbłonka pod wpływem czynników zapalnych syntetyzują proteiny, które mogą się przyczyniać do jego złuszczenia ze ściany naczynia.<sup>42</sup> Uważa się też, że w następstwie zapalenia mogą one, podobnie jak komórki mięśni gładkich, ulegać apoptozie.<sup>43</sup>

Kluczowym elementem łączącym zapalenie z krzepnięciem jest szlak sygnałowy CD40-CD40L. Źródłem sCD40L są limfocyty i płytki krwi. Aktywacja płytek pod wpływem trombiny prowadzi do jego uwolnienia. Receptor CD40 występuje na wielu komórkach obecnych w blaszce miażdżycowej, a przyłączenie do niego ligandu skutkuje zwiększoną ekspresją czynnika tkankowego.<sup>36</sup>

Stan zapalny nie tylko wpływa na procesy zachodzące w obrębie blaszki miażdżycowej, ale może wywołać uogólniony stan prozakrzepowy poprzez pobudzenie układu krzepnięcia, zahamowanie jego endogennych inhibitorów i układu fibrynolitycznego. Mogą o tym świadczyć zwiększone stężenia fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu we krwi podczas zapalenia.<sup>36</sup> Ostatnio podkreśla się dwukierunkowy charakter opisanych powyżej zależności.<sup>44</sup>



Istotny wpływ na powikłania zakrzepowo-zatorowe może mieć także obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, które często występują u chorych na SLE.<sup>45,46,47</sup>

W prospektywnym badaniu częściej obserwowano zawał serca u osób ze zwiększonym stężeniem przeciwciał antyfosfolipidowych.<sup>48</sup> W jednej z teorii podejrzewa się je o aktywację śródbłonna, co skutkuje utratą jego właściwości przeciwzakrzepowych.<sup>49</sup> Zwolennicy innej koncepcji proponują, że do uszkodzenia śródbłonna dochodzi na drodze krzyżowej reakcji z utlenowanymi LDL.<sup>50</sup>

Patomechanizm ostrego incydentu wieńcowego jest złożony. Stopień zwężenia naczynia może być jednym z jego elementów. Wykazano jednak, że za większość zawałów serca odpowiedzialne są niekrytyczne zwężenia.<sup>51,52,53</sup> Obecnie uważa się, że u podłoża ostrych zespołów wieńcowych leży szereg czynników związanych nie tylko z morfologią i stanem czynnościowym samej blaszki miażdżycowej. Pojęcie niestabilnej, czy też „ranliwej” blaszki (*vulnerable plaque*) zastępuje się obecnie pojęciem „ranliwego” chorego, na co składają się między innymi stan zapalny i prozakrzepowy ustroj, a także ilość zmian miażdżycowych, globalny stopień ich uwapnienia oraz dysfunkcja śródbłonna manifestująca się opaczną reakcją naczynioruchową tętnic wieńcowych.

Wykazano, że niektóre wskaźniki zapalne, lub świadczące o pobudzeniu krzepnięcia, są niezależnymi czynnikami ryzyka incydentów wieńcowych. Do tych pierwszych należą między innymi CRP, IL-6, sCD40L, ICAM-1,<sup>54,55,56,57</sup> do drugich zwiększone stężenia fibrynogenu, D-dimerów, czynnika V, liczby płytek krwi, a także upośledzenie aktywności układu fibrynolitycznego lub endogennych inhibitorów krzepnięcia.<sup>58,59,60,61,62</sup>

Do identyfikacji chorych obciążonych większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych wykorzystywano także badania obrazowe. Jedną z takich metod, o uznanej wartości prognostycznej, jest scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego.

### **Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego**

Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego wyróżnia się czułością i swoistością w rozpoznawaniu choroby wieńcowej. Średnia czułość scyntygrafii w wykrywaniu zmian zwężających światło tętnic wieńcowych przynajmniej o 50% wynosi 87%, a swoistość 73%.<sup>63</sup> Za bardziej miarodajny parametr niż czułość i swoistość, uznaje się wskaźnik prawidłowości badania (*normalcy rate*), czyli odsetek ujemnych wyników u osób z małym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej.<sup>64</sup> W analizie kilkunastu badań wyniósł on średnio 91%.<sup>63</sup> Na częstość

falszywie dodatnich rozpoznań mogą wpływać czynniki techniczne, takie jak atenuacja promieniowania przez tkanki miękkie, promieniowanie rozproszone i artefakty ruchowe.<sup>65,66</sup>

Scyntygrafia perfuzyjna serca charakteryzuje się doskonałą wartością rokowniczą, co udowodniono w wielu prospektywnych badaniach o dużej liczebności.<sup>63,69,70,97</sup> Roczne ryzyko zgonu sercowego lub zawału serca u osoby z chorobą wieńcową lub jej podejrzeniem i prawidłową perfuzją jest mniejsze niż 1%.<sup>67</sup> Okazało się, że nawet współistnienie istotnych zwężeń naczyń wieńcowych nie zmienia tego rokowania.<sup>68</sup> Natomiast nieprawidłowy wynik badania łączy się z kilkukrotnym zwiększeniem ryzyka takiego incydentu.<sup>69,70</sup> Stopień zwężenia światła naczynia nie zawsze koreluje z zaburzeniem przepływu wieńcowego.<sup>71</sup> Natomiast rzeczywiste zmniejszenie perfuzji wieńcowej może wystąpić przy braku istotnej, według kryteriów angiograficznych, zmiany miażdżycowej. Prawdopodobnie to paradoksalne zjawisko można wytłumaczyć, zależną od śródbłonna, patologiczną reakcją naczynioruchową w zakresie dużych tętnic lub mikrokrążenia.<sup>72,73</sup> Jak wiadomo dysfunkcja śródbłonna jest jednym z etapów rozwoju miażdżycy, a jego uszkodzenie może prowadzić do groźnych dla życia powikłań zakrzepowych.<sup>74,75</sup> Pomimo rozwoju nowych technik obrazowania, takich jak termografia, optyczna koherentna tomografia, spektroskopia rezonansu magnetycznego lub ultrasonografia wewnątrzwieńcowa,<sup>51</sup> scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego nadal pozostaje uznaną metodą diagnostyczną, pozwalającą na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego.

## Założenia i cel pracy

Zakrzepy i zatory są jedną z przyczyn powikłań i zgonów w SLE. Występują częściej niż w populacji ogólnej, zwłaszcza u młodych osób. Zazwyczaj przyjmują postać ostrych zespołów wieńcowych lub udarów mózgu, a ich podłożem jest często miażdżyca. Poszukuje się metod identyfikacji chorych na SLE obciążonych ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że czynnikiem predisponującym do ich wystąpienia może być nasilony proces zapalny i związane z tym pobudzenie układu krzepnięcia. Według współczesnych teorii główną rolę w aterogenezie odgrywa zapalenie, które wiąże się z tendencją prozakrzepową. Piśmiennictwo nie daje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jakie wskaźniki laboratoryjne łączą się z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w SLE. Spośród nieinwazyjnych badań obrazowych wykorzystywano w tym celu m.in. ultrasonograficzny pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (*intima-media thickness*; IMT),<sup>76,77,78</sup> tomografię komputerową wiązką elektronów (*electron beam computed tomography*; EBCT) w kierunku zwapnień w tętnicach wieńcowych<sup>22</sup> oraz scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego.<sup>79,80</sup> Ostatnia z wymienionych technik wyróżnia się czułością w wykrywaniu niedokrwienia serca i charakteryzuje ją znakomita wartość prognostyczna.

Przedmiotem niniejszego badania obserwacyjnego jest poszukiwanie związków między krzepnięciem i perfuzją mięśnia sercowego u chorych na SLE. Jego bezpośrednim celem jest sprawdzenie hipotezy, że wzmożona aktywacja krzepnięcia łączy się z zaburzeniami perfuzji.

Mogłoby to wskazać na chorych obciążonych dużym ryzykiem incydentów wieńcowych, wymagających poszerzenia diagnostyki i wdrożenia właściwej profilaktyki.

## **Badani**

### ***Kryteria włączenia do badania***

Badaniem objęto 30 kobiet chorych na SLE w wieku od 18-52 roku życia, leczonych w Poradni Chorób Immunologicznych II Katedry Chorób Wewnętrznych CM UJ, u których postawiono rozpoznanie na podstawie — zmodyfikowanych w 1997 r. — kryteriów American College of Rheumatology z 1982 r.<sup>81,82</sup> Wszystkie osoby wyraziły świadomą zgodę na udział w niniejszym projekcie badawczym, który uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej UJ.

Kryteria wykluczające stanowiły:

- zaostrenie choroby w ciągu miesiąca poprzedzającego kwalifikację do badania, definiowane jako konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów (>10 mg/dobę prednizonu), dołączenia innego leku immunosupresyjnego lub prowadzenia intensywnego leczenia w oddziale szpitalnym,
- zapalenie mięśnia sercowego lub inna choroba mięśnia sercowego w wywiadzie, która może mieć wpływ na wynik badania perfuzyjnego (np. kardiomiopatia przerostowa)
- cukrzyca
- współistniejąca choroba płuc przebiegająca z obturacją oskrzeli (astma oskrzelowa, POChP), jeśli  $FEV_1 < 70\%$ ,
- blok przedsionkowo-komorowy więcej niż I° (przy braku wszczepionego rozrusznika);
- ciąża i okres laktacji

### ***Charakterystyka badanej grupy***

Badane kobiety chorowały na SLE średnio 7 lat ( $\pm 4,4$  lata). Najczęstszą manifestacją kliniczną były objawy ze strony układu krwiotwórczego (90%), skóry (70%) i stawów (70%). U wszystkich chorych stwierdzono podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych. Aktywność choroby, oceniana w skali SLEDAI, wahała się od 0-5 punktów (średnia z dwóch wizyt  $1,43 \pm 1,41$ ), a stopień uszkodzenia narządowego według skali SLICC/ACR od 0-4 punktów (średnia  $1,1 \pm 0,96$ ). Z powodu zaostrenia choroby, lub jej powikłań, hospitalizowano 76,7%

badanych, natomiast w ostatnim roku jedynie 6,7%. Prawie wszystkie chore leczono kortykosteroidami (96,7%), natomiast leki cytotoksyczne w czasie trwania choroby otrzymało mniej niż 30%. Szczegółowe dane dotyczące przebiegu choroby autoimmunologicznej i jej leczenia przedstawiono w tab. 1. i 2.

cecha	n	średnia	mediana	zakres	SD	
wiek [lata]	30	37,33	39,50	20-51	9,09	
czas trwania SLE [lata]	30	6,97	7,00	0-9	4,44	
ilość hospitalizacji	30	2,23	2,00	0-9	2,14	
aktywność choroby (SLEDAI) [pkt]	30	1,43	1,50	0-5	1,41	
powikłania narządowe (SLICC) [pkt]	30	1,10	1,00	0-4	0,96	
czas leczenia kortykosteroidami [lata]	29	6,48	6,00	1-20	4,08	
aktualna dawka prednizonu [mg]	26	9,62	10,00	5-20	5,23	
dawka prednizonu przewlekłe (>1 m-c)	maksymalna [mg]	29	26,90	20,00	5-75	16,61
	minimalna [mg]	29	6,74	5,00	2,5-15	2,93

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy pod względem przebiegu choroby i leczenia kortykosteroidami (n—liczebność próby; ilość hospitalizacji odnosi się do zaostrzenia lub powikłań SLE; dawki stosowanych u chorych kortykosteroidów przeliczono na prednizon)

lek	obecnie		w ostatnim roku		kiedykolwiek	
	n	%	n	%	n	%
kortykosteroidy	26	86,67	29	96,67	29	96,67
azatiopryna	5	16,67	6	20,00	7	23,33
cyklofosfamid	2	6,67	2	6,67	10	33,33
arechina	8	26,67	13	43,33	15	50,00
metotreksat	1	3,33	1	3,33	2	6,67
kwasy acetylosalicylowy	0	0,00	1	3,33	2	6,67
acenokumaryl	9	30,00	9	30,00	9	30,00
statyna	3	10,00	2	6,67	3	10,00
inhibitor konwertazy angiotensyny	2	6,67	2	6,67	4	13,33
inny lek przeciwnadciśnieniowy	6	20,00	5	16,67	11	36,67

Tabela 2. Leki stosowane w badanej grupie w różnych przedziałach czasowych (n—liczba chorych przyjmujących dany lek, liczba w kolumnie „kiedykolwiek” odnosi się do chorych, którzy przyjmowali dany lek kiedykolwiek w czasie trwania choroby, liczebność całkowita = 30).

Zdecydowana większość chorych znajdowała się we względnej remisji klinicznej. W momencie włączenia do badania, spośród objawów SLE, dominowały zmiany skórne, nadwrażliwość na światło słoneczne i leukopenia.

manifestacja kliniczna		obecnie		kiedykolwiek	
		n	%	n	%
zmiany skórne		8	26,70	16	53,33
nadwrażliwość na światło UV		18	60,00	18	60,00
nadżerki na śluzówkach		0	0	2	6,67
zapalenie stawów		1	3,33	21	70,00
zapalenie błon surowiczych		0	0	6	20,00
zajęcie nerek		2	6,67	8	26,67
objawy neurologiczne		1	3,33	1	3,33
zmiany w obrazie krwi		8	26,70	27	90,00
objawy zapalenia naczyń		0	0	4	13,30
objaw Raynaud		11	36,70	11	36,70
zespół antyfosfolipidowy		6	20,00	6	20,00
<b>badania immunologiczne</b>					
przeciwciała przeciwjądrowe	dsDNA	12	40,00	21	70,00
	Ro/La	12	40,00	19	63,33
	Sm	2	6,67	3	10,00
	RNP	7	23,33	8	26,67
przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów	c-ANCA	2	6,67	3	10,00
	p-ANCA	21	70,00	20	66,67
składowa C4 układu dopełniacza (<0,1 g/l)		13	43,33	-	-
antykoagulant tuczniowy		9	30,00	9	30,00
przeciwciała antykardiolipinowe	IgG (>10 GPL)	6	20,00	13	43,33
	IgM (>20 MPL)	5	16,67	16	53,33

Tabela 3. Manifestacja kliniczna i wyniki badań immunologicznych (N – liczebność próby, n – liczba chorych spełniających daną cechę, kolumny „kiedykolwiek” i „manifestacja kliniczna” odnoszą się do parametru lub cechy, które wystąpiły kiedykolwiek w czasie trwania choroby).

Spośród 8 kobiet, u których stwierdzano zajęcie nerek, 6 miało obniżony klirens kreatyniny (50-80 ml/min), 3 białkomocz przekraczający 0,5 g/dobę. U żadnej z nich nie wykazano zmian w osadzie moczu, świadczących o aktywnym procesie zapalnym w nerkach. Niemniej, u 12 chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw natywnemu DNA (dsDNA), a 13 miało zmniejszone stężenie składowej C4 układu dopełniacza. U 6 osób potwierdzono wtórny zespół antyfosfolipidowy, u 3 jedynie jego cechy laboratoryjne (każda z tych 3 osób otrzymywała leczenie przeciwzakrzepowe). Charakterystykę kliniczną i immunologiczną badanej grupy przedstawiono szczegółowo w tabeli 3.

czynniki kliniczne	n	%		
nadciśnienie tętnicze	10	33,33		
niewydolność nerek	6	20,00		
dodatni wywiad rodzinny	3	10,00		
palenie tytoniu	w wywiadzie	10	33,33	
	obecnie	1	3,33	
	typowe	0	0	
dolegliwości w klatce piersiowej	nietypowe	2	6,67	
	niecharakterystyczne	7	23,33	
menopauza	5	16,67		
przebyty zakrzep lub zator tętniczy	2	6,67		
wskaźniki laboratoryjne	średnia	mediana	SD	zakres
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,8	23,5	3,5	16,3-32,7
Cholesterol całkowity (mmol/l)	4,35	4,18	0,8	3,0-6,7
Cholesterol LDL (mmol/l)	2,30	2,20	0,74	1,03-4,37
Cholesterol HDL (mmol/l)	1,45	1,41	0,31	0,87-1,98
Triglicerydy (mmol/l)	1,30	1,18	0,60	0,63-4,02
Homocysteina (μmol/l)	9,61	10,00	2,47	4,00-15,00
Kwas moczowy (mmol/l)	248	244	62	132-388

Tabela 4. Charakterystyka badanej grupy pod względem wybranych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (szczegółowe objaśnienia w tekście, n – liczba chorych, u których występuje dany czynnik, SD – odchylenie standardowe).

U żadnej z chorych nie odnotowano typowych dolegliwości dławicowych, ani nie przeprowadzono wcześniej diagnostyki w kierunku choroby wieńcowej. Dwie kobiety skarżyły się na okresowo występujące bóle w klatce piersiowej, jednak bez wyraźnego związku z wysiłkiem, lub o nietypowej lokalizacji. U 7 osób dolegliwości w klatce piersiowej uznano za niecharakterystyczne. Dwie chore przebyły zator tętniczy (obwodowy), prawdopodobnie na podłożu zespołu antyfosfolipidowego. Jedna trzecia badanych miała nadciśnienie, u 2 osób stwierdzono otyłość znacznego stopnia (BMI >30). Charakterystykę badanej grupy pod względem wybranych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych szczegółowo przedstawiono w tabeli 4.

### ***Grupa kontrolna***

Ze względów etycznych nie wykonywano badania radioizotopowego u zdrowych kobiet. W związku z tym parametry krzepnięcia i zapalenia porównano w dwóch grupach chorych na SLE różniących się między sobą obecnością zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego.

Natomiast w celu określenia czynności rozkurczowej LK i zaawansowania miażdżycy u badanych, porównano ich ze zdrową populacją. W tym celu w dobranej pod względem wieku i płci grupie 20 zdrowych osób wykonano badanie techniką tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (*tissue doppler imaging*; TDI) i pomiar IMT<sup>78</sup>. Ze względu na różne zakresy norm TDI i zmienność mierzonych parametrów w zależności od stosowanego sprzętu określono zakres wartości prawidłowych czynności rozkurczowej LK. W tym celu metodą TDI zmierzono prędkości fali Em (średnia 18,39 ±1,72 cm/s) i Am (średnia 13,31 ±1,82 cm/s). Na podstawie średnich pomiarów ±2,5 odchylenia standardowego obliczono następujące granice normy: 14-23 cm/s dla fali Em i 9-18 cm/s dla fali Am. W tej samej grupie zmierzono także IMT (średnia 0,48 mm ±0,11 mm; zakres: 0,36-0,80 mm).



## **Metody**

### ***Badanie kliniczne***

U wszystkich chorych zebrano wywiad i przeprowadzono badanie fizykalne. Powikłania SLE oceniano według skali uszkodzenia narządowego opracowanej przez Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)<sup>83</sup>, a aktywność choroby w oparciu o skalę Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>84</sup>. W analizie brano pod uwagę średnią ilość punktów z dwóch wizyt. Zajęcie nerek w SLE rozpoznawano na podstawie zmian w osadzie moczu (erytrocyturia, leukocyturia, obecność wałeczków) i (lub) białkomoczu >0,15 g/dobę i (lub) badania bioptatu nerki.<sup>2</sup> Nadciśnienie tętnicze definiowano jako ciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mmHg<sup>85</sup> (średnia z 2 pomiarów) i (lub) konieczność przewlekłego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych (z wyjątkiem iACE stosowanych w celu nefroprotekcji). Zespół antyfosfolipidowy rozpoznawano w oparciu o obowiązujące kryteria laboratoryjne i kliniczne.<sup>86</sup> Część danych uzyskano z historii chorób pochodzących z Poradni Chorób Immunologicznych II Katedry Chorób Wewnętrznych CM UJ. Wszystkie badania obrazowe wykonano podczas pierwszej wizyty.

### ***Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego***

#### **Protokół badania**

Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego przeprowadzono techniką komputerowej tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) za pomocą metoksyizobutyloizonitrylu (MIBI), znakowanego Technetem-99m (Tc-99m-MIBI). Zastosowano protokół dwudniowy z farmakologiczną próbą obciążeniową. W dniu badania wykonywano spoczynkowy elektrokardiogram, pomiar ciśnienia tętniczego i zakładano cewnik do żyły obwodowej. Następnie przez 4 minuty podawano chorej dożylnie dipirydamol w dawce 0,56 mg/kg m.c.,<sup>87</sup> a przez kolejne 4 minuty obciążano niewielkim wysiłkiem (marsz po bieżni o nachyleniu 10 stopni z prędkością 2,5 km/h).<sup>88</sup> W 3 minucie marszu podawano dożylnie radiofarmaceutyk w dawce 20-30 mCi (w przybliżeniu 0,3 mCi/kg m.c.).<sup>89</sup> W czasie

testu monitorowano zapis EKG i ciśnienie tętnicze. W przypadku wystąpienia znacznie nasilonych działań ubocznych dipirydamolu, w kilka minut po wstrzyknięciu radiofarmaceutyku, podawano chorym dożylnie aminofilinę. Akwizycję wykonywano, tak jak w przypadku badania spoczynkowego, po 60 minutach. Przez 24 godziny przed testem farmakologicznym zalecano chorym powstrzymanie się od spożywania kawy, herbaty i innych produktów zawierających pochodne metyloksantyn. U wszystkich kobiet wykonano paskowy test ciąży, a badanie starano się przeprowadzić w pierwszych 10 dniach cyklu miesięcznego, w celu zminimalizowania szansy napromienienia pacjentki będącej w początkowym okresie ciąży.

### Parametry akwizycji i rekonstrukcji

Wszystkie badania wykonano za pomocą gammakamery dwugłowicowej Axis, wyprodukowanej przez firmę Picker (obecnie Philips). Parametry akwizycji przedstawiono w tabeli 5.

Parametry akwizycji	
kolimator	niskoenergetyczny o wysokiej rozdzielczości
okno energetyczne	140 keV +/- 15%
kąt wzajemnego ułożenia detektorów	76 <sup>0</sup>
tor obrotu detektorów	wg obrysu pacjenta (niekołowy)
zakres akwizycji	180 <sup>0</sup>
początek/koniec akwizycji	RAO45/LPO45
metoda wyznaczania obrysu pacjenta	półautomatyczna
sposób rejestracji zliczeń	<i>step&amp;shoot continuous</i>
matryca (piksele)	64 x 64
ilość projekcji/detektor	32
czas/projekcja*	25 s
zmiennosc odstępów RR	+/-10%

Tabela 5. Parametry akwizycji badania perfuzji mięśnia sercowego.

\*czas akwizycji dobierano tak, by ilość zliczeń w projekcji LAO wynosiła 75-100 tysięcy zliczeń.

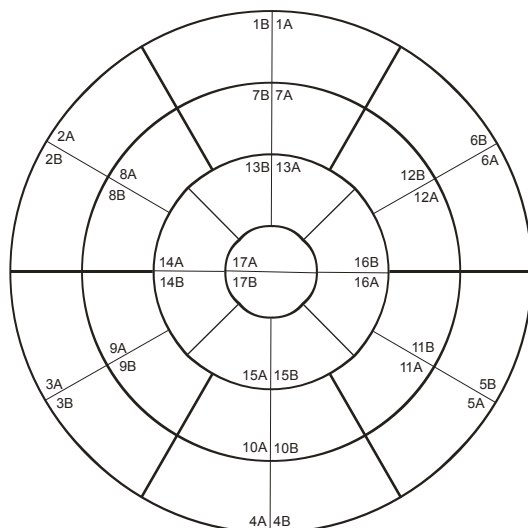
Każde badanie bramkowane sygnałem EKG. Cykl pracy serca dzielono na 8 interwałów. Akwizycje wykonywano u pacjentek bez biustonosza, w pozycji leżącej na wznak. Badanie powtarzano w przypadku: artefaktów ruchowych (natychmiast) lub znacznego wychwytu pozasercowego (po 30-60 minutach). Przy dużym pochłanianiu promieniowania przez sutek lub przeponę dodatkowo wykonywano badanie z założonym biustonoszem i (lub) w pozycji leżącej na brzuchu.<sup>65-90</sup> Rekonstrukcje tomograficzne przeprowadzono na platformie Oddyssey (system operacyjny UNIX), wykorzystując oprogramowanie firmy Picker, metodą filtrowanej wstecznej projekcji. Uzyskane warstwy poprzeczne (*transaxial slices*) opracowano filtrem gładzącym Butterworth (poziom odcięcia 0,33, rząd 4,0). Następnie wyznaczano 3 płaszczyzny przekrojów obrazów tomograficznych: w osi krótkiej lewej komory (*short axis*) oraz długiej pionowej (*vertical long axis*) i poziomej (*horizontal long axis*). Grubość każdej warstwy wynosiła 6,3 mm. Rozkład gromadzenia radiofarmaceutyku normalizowano do punktu o maksymalnej ilości zliczeń w mięśniu sercowym (oddzielnie dla każdej serii) i przedstawiano w skali barwnej. Dodatkowo, korzystając z programu *Emory Cardiac Toolbox*,<sup>91</sup> tworzone mapy zliczeń o typie tarczy strzelniczej (*polar maps*).

## Ocena badania

Jakość techniczną akwizycji oceniano w oparciu o nieopracowane sekwencje ruchome (*raw cine*). Szczególną uwagę zwracano na artefakty ruchowe, aktywność pozasercową, poziom tła i pochłanianie promieniowania przez tkanki miękkie. Ostatecznie oceniano badanie najlepszej jakości. Porównywano je z badaniem wykonanym z biustonoszem lub w pozycji na brzuchu, jeśli podejrzewano, że ubytek perfuzji jest skutkiem pochłaniania tkanek miękkich. W przypadku, gdy w odmiennych warunkach perfuzja w danym obszarze była prawidłowa lub ubytek wyraźnie się przemieszczał (np. z koniuszka na segmenty podstawne ściany przedniej), uznawano go za artefakt. Podobnie traktowano znaczne, trwałe ubytki gromadzenia znacznika, jeśli w miejscu ich występowania nie stwierdzano zaburzeń grubienia (*thickening*) lub kurczliwości.<sup>63</sup>

Wszystkie badania opisywali niezależnie 2 lekarze biegli w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego, a rozbieżności rozstrzygano na zasadzie konsensusu. Wyodrębniono badania z odwracalnymi, trwałymi i mieszanymi zaburzeniami perfuzji. Niezależnie uwzględniano obecność cech dysfunkcji LK, takich jak jej przejściowe powiększenie po obciążeniu farmakologicznym (*transient ischemic*

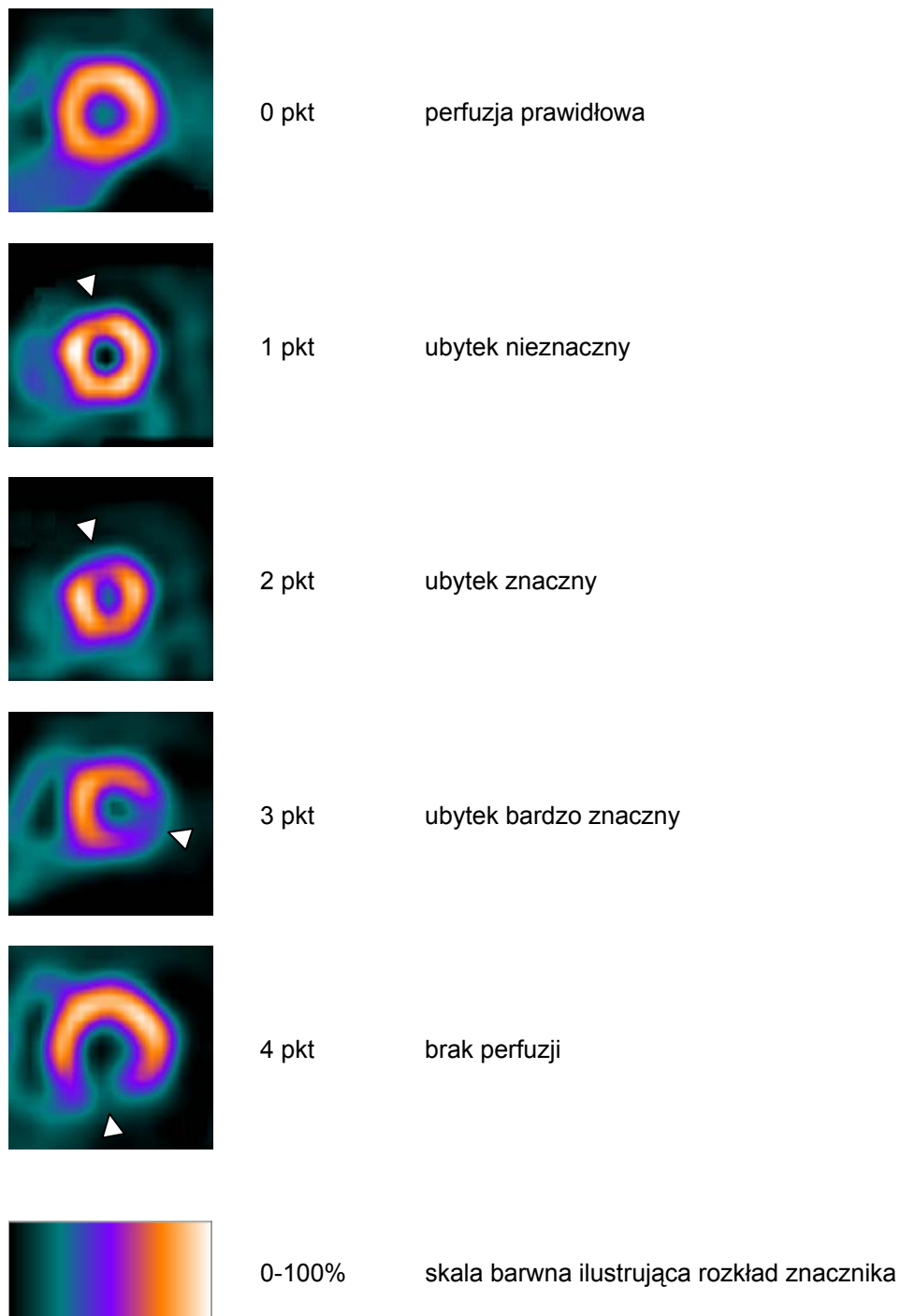
dilation - TID)<sup>92</sup> lub zwiększony wychwyty w prawej komorze.<sup>93</sup> Rozkład gromadzenia znacznika oceniano na przekrojach w osi krótkiej LK. Jedynie wychwyty w koniuszku analizowano w oparciu o środkowe przekroje w osi długiej LK. Pomocniczo korzystano z map zliczeń o typie tarcz strzelniczych. Mięsień lewej komory wstępnie podzielono na 17 segmentów,<sup>94</sup> a te według własnej modyfikacji na 2 subsegmenty. U każdego chorego oceniano zatem 34 segmenty (rycina 1.).



Rycina 1. Podział mięśnia sercowego na 34 segmenty.

Ubytek uwzględniano w analizie, jeśli obejmował przynajmniej 50% danego segmentu. Numery oznaczają następujące segmenty: 13(a,b), 7(a,b), 1(a,b) – przednie (odpowiednio koniuszkowe, środkowe i podstawne); 14a, 8(a,b), 2(a,b) – przednio-przegrodowe (odpowiednio koniuszkowy, środkowe i podstawne); 14b, 9(a,b), 3(a,b) – dolno-przegrodowe; 15(a,b), 10(a,b), 4(a,b) – dolne (odpowiednio koniuszkowy, środkowe i podstawne); 16a, 11(a,b), 5(a,b) – dolno-boczne; 16b, 12(a,b), 6(a,b) – przednio-boczne (odpowiednio koniuszkowy, środkowe i podstawne); 17 (a,b) -- koniuszek

Nasilenie upośledzenia perfuzji w segmencie określano w pięciostopniowej skali w zakresie 0-4 punktów (rycina 2.).<sup>95</sup> Uwzględniano przy tym różnice w gromadzeniu znacznika w poszczególnych ścianach mięśnia LK u kobiet. W praktyce przyjęto szerszy zakres normy dla perfuzji w koniuszku, przykoniuszkowej części ściany przedniej i segmentach podstawnych (zwłaszcza przegrody).<sup>96</sup>



Rycina 2. Pięciostopniowa skala oceny nasilenia zaburzeń perfuzji.

W celu sumarycznej oceny badania, w której brane są pod uwagę zarówno nasilenie, jak i wielkość ubytków, posłużono się wskaźnikiem SSS (*summed stress scores*) i SDS (*summed differences score*).<sup>97</sup> SSS stanowi sumę punktów ze wszystkich segmentów w badaniu z próbą obciążeniową, natomiast SDS różnicę w ilości punktów między perfuzją podczas obciążenia i spoczynku. SDS jest, innymi

słowy, wskaźnikiem określającym stopień odwracalności zaburzeń perfuzji. Wartość rokowniczą powyższych wskaźników obliczono jednak dla modelu 20-, a nie 34-segmentowego. W związku z tym opracowano przelicznik umożliwiający odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej pracy do danych literaturowych. W modelu użytym przez autora ilość segmentów jest większa o 70%, więc wartości SSS stanowiące granice zakresów o znaczeniu rokowniczym przemnożono przez „1,7”, a uzyskany zmodyfikowany wskaźnik oznaczono literą „m”. Na tej podstawie uzyskano następujące przedziały wartości SSS<sub>m</sub>: <6 punktów - granica prawidłowości badania (odpowiada SSS <4 punktów; badanie prawie prawidłowe), 6-14 punktów - wynik w nieznacznym stopniu nieprawidłowy (SSS 4-8 punktów), >14 punktów - wynik w umiarkowanym lub bardzo znacznym stopniu nieprawidłowy (SSS 9-13 lub >13 punktów).

Kurczliwość i grubienie mięśnia lewej komory oceniano w sposób jakościowy na podstawie sekwencji ruchomych odtwarzanych w pętli. Obejmowały one 3 przekroje w osi krótkiej LK, odpowiadające segmentom koniuszkowym, środkowym i podstawnym oraz 2 środkowe przekroje w osi długiej pionowej i poziomej. Do oceny ruchomości ścian LK stosowano skalę szarości, natomiast grubienia - dziesięciostopniową skalę izokonturową. Za normę grubienia przyjęto około 20% przyrost liczby zliczeń w skurczu w porównaniu do rozkurczu. Ruchomość odcinkową ścian LK oceniano według kryteriów echokardiograficznych (normo-, hipo- i akineza).

### ***Badanie echokardiograficzne***

Wszystkie badania wykonał jeden doświadczony echokardiografista aparatem Sequoia 512 C (Acuson Corp.). Obejmowały one przezklatkową rejestrację obrazów w projekcji jednowymiarowej (M-mode) i dwuwymiarowej (B-mode), badanie dopplerowskie z zastosowaniem fali ciągłej oraz znakowane kolorem, a także tkankową echokardiografię dopplerowską. Oceniano wielkość jam serca, grubość ścian LK, morfologię zastawek serca, przezastawkowe gradienty ciśnień oraz obecność fal zwrotnych w skali czterostopniowej. Frakcję wyrzutową lewej komory obliczano metodą planimetryczną Simpsona. Przerost mięśnia LK definiowano jako pogrubienie przegrody międzykomorowej i (lub) ściany tylnej >1,1 cm.<sup>98</sup> Jako kryterium pogrubienia pozapalnego płatków zastawek przyjęto wartość  $\geq 3$  mm dla zastawki mitralnej lub trójdzielnej oraz  $\geq 2$  mm dla zastawki aortalnej.

Zastawki pnia płucnego nie uwzględniano z uwagi na bardzo dużą rzadkość występowania tego typu zmian.<sup>6</sup>

W celu oceny funkcji rozkurczowej LK mierzono następujące parametry: stosunek fali E do A, czas deceleracji fali E (DT), czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) oraz maksymalne prędkości rozkurczowe (fala Em i Am) przypadkowej części przegrody m-komorowej i ściany bocznej techniką tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (TDI).<sup>99</sup> Upośledzenie czynności rozkurczowej rozpoznawano w przypadku nieprawidłowych parametrów napływu mitralnego i (lub) zmniejszenia maksymalnej prędkości fali Em (poniżej normy wyznaczonej w grupie kontrolnej).<sup>100</sup>

### ***Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych – pomiar IMT***

Pomiar grubości błony środkowej i wewnętrznej (IMT) w tętnicach szyjnych wykonał jeden doświadczony ultrasonografista za pomocą aparatu Sequoia 512 C (Acuson Corp.). Stosowano głowicę linearną o częstotliwości 6 MHz. Pomiary IMT, w zakresie dalszej ściany tętnicy (w przekrojach podłużnych) wykonywano obustronnie w trzech miejscach: 1) tętnicy szyjnej wspólnej (2 cm poniżej opuszki), 2) opuszce tętnicy szyjnej wspólnej, 3) początkowych odcinkach tętnicy szyjnej wewnętrznej. Wyniki IMT stanowiły średnią przeprowadzonych pomiarów. Dodatkowo oceniano tętnice szyjne pod kątem obecności blaszek miażdżycowych, zwężeń lub niedrożności. Stopień zwężenia określany był planimetrycznie - odnosząc szerokość strumienia przepływu do szerokości tętnicy.

### ***Badania laboratoryjne***

Materiał do badań laboratoryjnych uzyskano dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca. Krew pobierano rano, na czczo, wykorzystując system próżniowy firmy Sarstedt, Następnie wirowano ją przez 10 minut z szybkością 3500 obrotów/minutę. Część materiału rozdzielano na próbki o mniejszej objętości i zamrażano w -80 stopniach C. W dniu pobrania oznaczano morfologię, parametry biochemiczne, antykoagulant toczeniowy.

## **Badania podstawowe**

Morfologię krwi obwodowej badano w automacie hematologicznym Sysmex K-1000 (ICN, Japonia).

Parametry biochemiczne, tj. glukozę, kwas moczowy, kreatyninę oraz lipidogram oznaczano metodami enzymatycznymi w analizatorze Vitros 250 (Johnson&Johnson, USA).

Białkomocz dobowy oraz klirens kreatyniny oznaczano w dobowej zbiorce moczu.

## **Parametry układu krzepnięcia**

Oznaczenia wykonywano w osoczu cytrynianowym.

Fibrynogen oznaczano metodą koagulometryczną, przy pomocy zestawu Multifibren U, na aparacie BCT (Behring Coagulation Timer, Dade Behring, Niemcy); zakres wartości prawidłowych: 1,8-3,5 g/l.

D-Dimery oznaczano metodą immunoenzymatyczną z pomiarem fluorescencji, tzw. metoda ELFA (Vidas D-Dimer, bio Merieux); zakres wartości prawidłowych: 0-500 µg/l.

TAT (kompleksy trombina-antytrombina), oznaczano metodą immunoenzymatyczną, ELISA (Dade Behring, Niemcy); zakres wartości prawidłowych: 1-4 µg/l.

## **Parametry stanu zapalnego**

Oznaczenia wykonywano w surowicy krwi.

IL-6 oznaczano metodą immunoenzymatyczną o wysokiej czułości (R&D, Wielka Brytania); zakres wartości prawidłowych; zakres wartości prawidłowych: 0,447-9,96 pg/ml.

sCD40L oznaczano metodą immunoenzymatyczną (R&D, Wielka Brytania); zakres wartości prawidłowych: 0,03-3,98 ng/ml.

CRP (ultraczułe) oraz składową C4 układu dopełniacza oznaczano metodami nefelometrycznymi (Dade Behring, Niemcy); zakresy wartości prawidłowych CRP: 0-5 mg/l, C4: 0,1-0,4 g/l.

## **Przeciwciała przeciwjądrowe**

Badanie wykonano metodą immunofluorescencji pośredniej z użyciem komórek Hep-2010 i wątroby mały, oznaczając ich miana oraz typy świecenia. Za wynik dodatni przyjmowano obecność przeciwciał w mianie 1:160 lub większym.



Wyróżniano następujące typy świecenia :

- homogenny
- obwodowy
- ziarnisty
- cytoplazmatyczny (np. mitochondrialny, cytoszkieletowy)

Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) określano metodą immunofluorescencji pośredniej z użyciem *Crithidium luciliae*. Za wynik dodatni przyjmowano obecność przeciwciał w mianie równym lub większym od 1:10. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom rozpuszczalnym jądra oznaczano metodą podwójnej immunodyfuzji (DID) w obecności antygenów grasicy cielęcej. Rozróżniano następujące typy autoprzeciwciał: SS-B (La), SS-A (Ro), Sm, RNP, Scl-70, Jo-1.

### **Homocysteina**

Materiałem do badań było osocze wersenianowe. Stężenie homocysteiny oznaczano metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC), wykorzystując aparat HPLC Hewlett Packard 1050 z detektorem fluorymetrycznym (HP Programable Fluorescence detector 1046A). Zakres wartości prawidłowych dla kobiet: 0-13  $\mu\text{mol/l}$ .

### **Antykoagulant toczeniowy**

Oznaczenie przeprowadzono w osoczu cytrynianowym (3,2%) wg trój etapowej procedury zalecanej przez Komitet Standaryzacji Oznaczeń Międzynarodowego Towarzystwa Krzepnięcia Krwi.<sup>101</sup>

I etap – testy przesiewowe: wykazanie przedłużenia co najmniej jednego czasu krzepnięcia zależnego od fosfolipidów. Zastosowano następujące testy przesiewowe: PT, czas protrombinowy (Thromborel S, Dade Behring; norma: 0,8-1,1 INR), APTT, czas kaolinowo-kefalinowy (Pathromtin SL, Dade Behring; norma: 28-40 s), PTTTLA, czas kaolinowo-kefalinowy o wysokiej wrażliwości na LA (Diagnostics Stago; norma: 24-46 s), DPT, czas protrombinowy z rozcieńczeniem tromboplastyny (Innovin, Dade Behring; norma: do 54 s), DRVVT, czas krzepnięcia przy użyciu jadu żmii Russela (DVT test, American Diagnostica; norma: 31-46 s). Przedłużenie co najmniej jednego testu krzepnięcia dawało podstawę do wykonania kolejnego etapu badania.

II etap – testy mieszania osocza badanego i osocza kontrolnego. Aby uzupełnić ewentualne niedobory czynników krzepnięcia osocze badane mieszano z osoczem

kontrolnym w stosunku 1: 1 i wykonywano te same testy co w pierwszym etapie badania. Całkowita lub prawie całkowita korekcja czasu krzepnięcia świadczyła o niedoborze czynników krzepnięcia lub interferencji ze strony doustnych antykoagulantów. Brak skrócenia czasu testu wskazywał na obecność inhibitora krzepnięcia.

III etap – testy potwierdzające. Skrócenie przedłużonego czasu krzepnięcia po dodaniu nadmiaru fosfolipidów świadczy o swoistości inhibitora wobec fosfolipidów i jest ostatecznym dowodem na obecność LA. Zastosowano następujące testy potwierdzające:

- Staclot LA – test neutralizacji fosfolipidami płytek krwi w postaci heksagonalnej (Staclot LA, Diagnostica Stago; norma: <8 s),
- DRVVTconfirm – test normalizacji czasu DVV po dodaniu nadmiaru fosfolipidów (DVVconfirm, American Diagnostica). Wynik przedstawia się jako stosunek testu przesiewowego (DVVtest) do testu potwierdzającego (norma: <1,3).

Oznaczenia wykonywano na analizatorze BCT (Dade Behring) oraz na aparacie Fibrintimer (Dade Behring).

### **Przeciwciała antykardiolipinowe (ACL)**

ACL oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) według modyfikacji Harrisa.<sup>102</sup>

Mikropłytki ELISA o średniej sile wiązania (NUNC, BioKOM) opłaszczano 30 µl/dołek bydłczej kardiolipiny (Sigma) w 96 % etanolu o stężeniu 50 µg/ml i pozostawiano do wyparowania w temperaturze 4°C na 18 godzin. Następnie płytki płukano trzykrotnie buforem fosforanowym (PBS) o pH 7,4 i blokowano przez dodanie po 150 µl/dołek 1% albuminy wołowej (BSA- bovine serum albumin, Sigma) rozpuszczonej w PBS i pozostawiano pod przykryciem przez 90 minut w temperaturze pokojowej.

Po trzykrotnym wypłukaniu płytki roztworem PBS nakładano po 100 µl/dołek surowicy badanej, rozcieńczonej w stosunku 1:50 w 10% surowicy wołowej (ABS - adult bovine serum, Gibco Life Technologies ) i inkubowano pod przykryciem w temperaturze pokojowej przez 150 minut. Po kolejnym płukaniu płytek roztworem PBS do dołków nakładano po 100 µl kozich przeciwciał przeciwko ludzkim immunoglobulinom G lub M sprzężonych z peroksydazą (Tago) i pozostawiano pod

przykryciem na kolejne 90 minut. Po ostatnim płukaniu płytki nakładano po 100  $\mu$ l/dolek roztworu  $\alpha$ -fenylenodiaminy (Sigma) z nadtlakiem wodoru (Sigma) rozpuszczone w buforze fosforanowo-cytrynianowym o pH 5,0. Reakcję barwną hamowano 2  $\text{NH}_2\text{SO}_4$ , w ilości 50  $\mu$ l/dolek, gdy gęstość optyczna najwyższego punktu krzywej standardowej wynosiła od 1,2 do 0,9. Absorbancję mierzono na czytniku ELX-800 (Bio Tek) przy długości fali 492 nm.

### ***Analiza statystyczna wyników***

Obliczenia wykonano na komputerze PC za pomocą programu Statistica (Statsoft) wersja 6,0. W przypadku wartości zmiennych ciągłych podawano ich zakres, średnią arytmetyczną  $\pm$  odchylenie standardowe (SD), a jeśli rozkład nie spełniał kryteriów normalnego - medianę. W celu sprawdzenia rozkładu badanych parametrów w grupach różniących się obecnością zaburzeń perfuzji posłużono się testem t-studenta lub testem U Manna-Whitney'a. Przeprowadzono także analizę korelacji parametrów krzepnięcia i zapalenia z ilościowym wskaźnikiem upośledzenia perfuzji (współczynnik korelacji Pearsona lub Spearmana dla zmiennych, które nie miały rozkładu normalnego). Do oceny zależności między cechami jakościowymi zastosowano test dokładny Fishera. Przyjęto poziom istotności  $\alpha < 0,05$ .

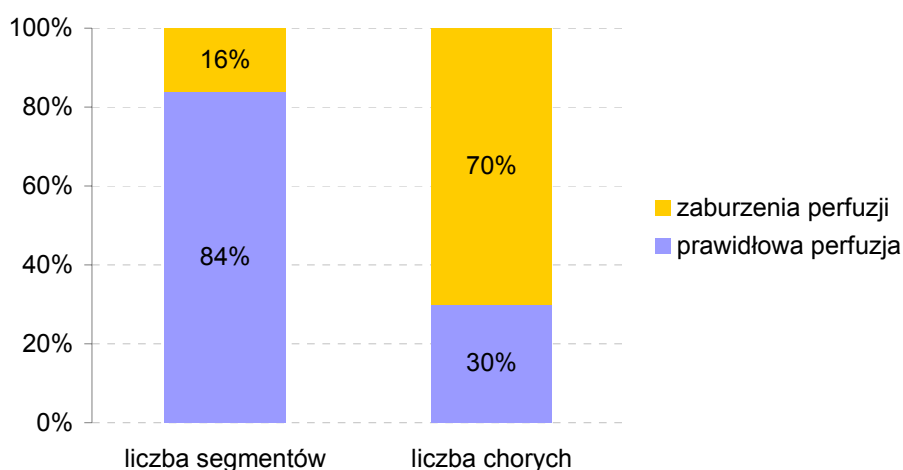
## Wyniki

### ***Farmakologiczny test obciążeniowy***

Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych po podaniu dipirydamolu. U prawie połowy badanych obserwowano łagodne i przemijające objawy pod postacią bólu głowy lub uczucia gorąca, a w dwóch przypadkach bólu w klatce piersiowej o niewielkim nasileniu. Jednej osobie podano z tego powodu aminofilinę dożylnie. W 1 przypadku obserwowano nieznamiennie obniżenie ST w EKG w odprowadzeniach II, III i aVF.

### ***Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego***

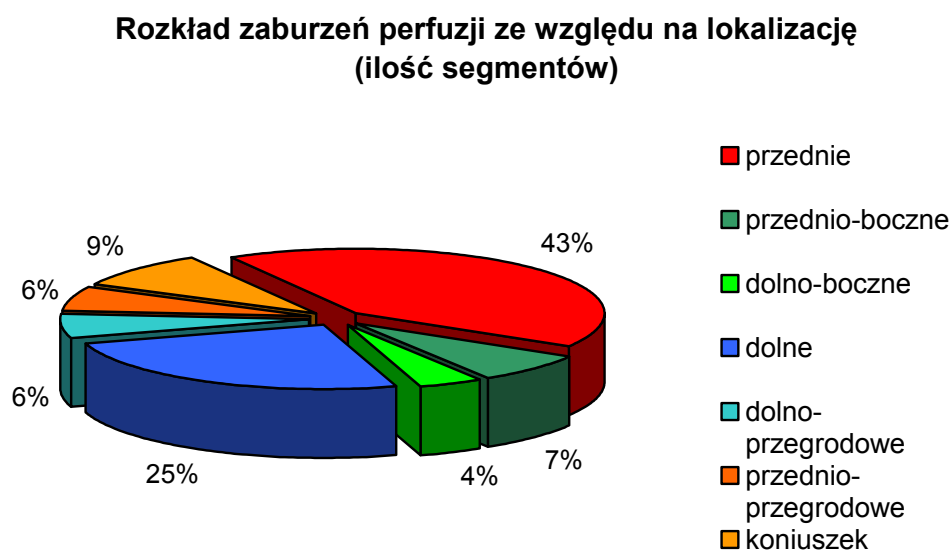
Ubytki perfuzji wykazano u 21 chorych (70%), w większości przypadków odwracalne lub mieszane (71,4%), łącznie w 166 spośród 1020 analizowanych segmentów. Pojedynczy obszar upośledzenia perfuzji o nasileniu od nieznacznego do umiarkowanego obejmował średnio 5,32 ( $\pm 2,83$ ) segmenty spośród 34 ocenianych u danego chorego. Na rycinie 3. przedstawiono odsetkowy rozkład zaburzeń perfuzji.



Rycina 3. Rozkład zaburzeń perfuzji pod względem liczby chorych i segmentów.

W większości segmentów (91%) nasilenie ubytku było nieznaczne (1 punkt w skali 0-4). U 9 chorych (43%) ubytek miał znaczne nasilenie w jednym z segmentów (2 punkty w skali 0-4), u 3 kobiet (14%) obejmował on dwa sąsiednie segmenty. Nie

stwierdzono zmian o bardzo znacznym nasileniu (3 punkty w skali 0-4), ani segmentów pozbawionych gromadzenia radiofarmaceutyku (4 punkty w skali 0-4). U 12 chorych (57%) upośledzenie perfuzji dotyczyło jednego obszaru, najczęściej ściany przedniej, u 8 osób (38%) - dwóch, u 1 kobiety (5%) - trzech. Podział ubytków ze względu na lokalizację przedstawiono na rycinie 4.



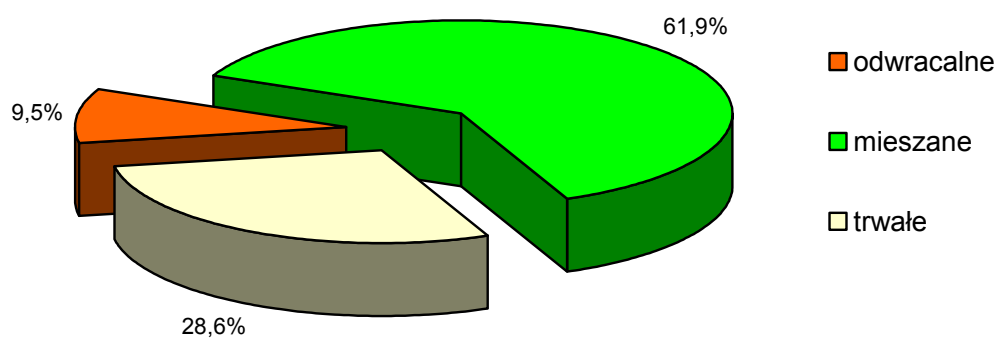
Rycina 4.

Wskaźnik upośledzenia perfuzji podczas obciążenia dipirydamolem ( $SSS_m$ ) mieścił się w zakresie 2-16 punktów (mediana =5). Na rycinie 5. przedstawiono rozkład badanej grupy w trzech przedziałach wartości  $SSS_m$ . U trzech osób z  $SSS_m$  w zakresie 6-14 punktów oraz u jednej z  $SSS_m < 6$  punktów obserwowano przejściowe powiększenie LK po obciążeniu dipirydamolem ( $TID > 1,1$ ). U żadnej z badanych nie stwierdzono wzmożonego wychwytu w mięśniu prawej komory.

Dodatni wskaźnik odwracalności zaburzeń perfuzji ( $SDS_m > 0$ ) miało 15 osób (71,4%). Jego wartości wahały się w zakresie 1-14 punktów (mediana =4). U większości chorych odwracalne ubytki perfuzji współwystępowały z trwałymi. U niektórych obserwowano poprawę wychwytu w spoczynku jedynie w części obszaru z upośledzoną perfuzją. Odsetek pacjentów z poszczególnymi rodzajami ubytków przedstawiono na rycinie 6.

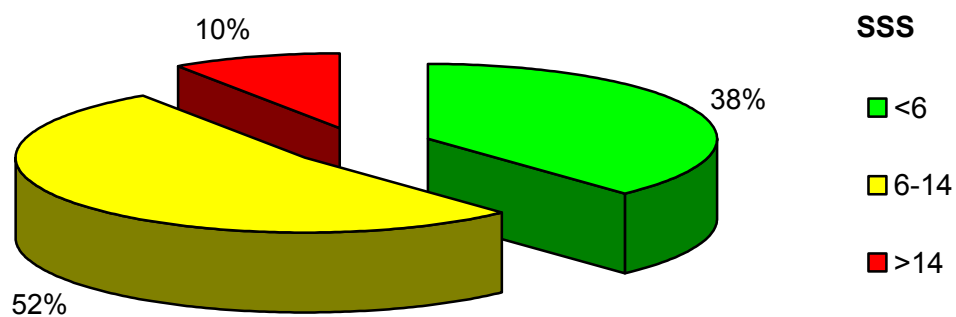
U wszystkich chorych kurczliwość i grubienie mięśnia LK mieściły się w granicach normy.

### Rozkład zaburzeń perfuzji ze względu na odwracalność (odsetek chorych)



Rycina 5.

### Rozkład zaburzeń perfuzji ze względu na wskaźnik SSS (odsetek chorych)



Rycina 6.

## Zaburzenia perfuzji a wskaźniki zapalenia i krzepnięcia

Głównym celem niniejszej pracy było poszukiwanie związków między zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego a krzepnięciem i zapaleniem u chorych na SLE. W tym celu porównano wartości wybranych wskaźników krzepnięcia i zapalenia w dwóch grupach chorych na SLE różniących się między sobą obecnością zaburzeń perfuzji. W grupie z zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego ( $SSS_m > 0$ ) średnie wartości stężenia CRP, IL-6, sCD40L, fibrynogenu, kompleksów TAT, D-dimerów i średnia liczba płytek krwi były większe. Statystycznie istotne różnice między grupami wykazano dla stężenia CRP ( $p < 0,001$ ), kompleksów TAT ( $p < 0,01$ ), fibrynogenu ( $p < 0,05$ ) i D-dimerów ( $p < 0,05$ ). Szczegółowo przedstawiono to w tabeli 6.

parametr laboratoryjny		SSS <sub>m</sub> = 0 (n = 9)		SSS <sub>m</sub> > 0 (n = 21)		p
		x / Me	SD/ zakres	x / Me	SD / zakres	
CRP*	mg/l	0,40	0,10-1,64	3,00	0,10-18,90	<0,001
IL-6*	pg/ml	2,79	1,06-15,85	4,47	1,14-21,35	0,11
sCD40L	ng/l	2,42	2,09	2,78	1,57	NS
fibrynogen	g/l	2,66	0,36	3,21	0,71	<0,05
d-dimery*	μg/l	181	78-441	328	50-1943	<0,05
TAT	μg/l	1,24	0,19	1,59	0,39	<0,01
płytki krwi	tys/l	195	85	210	66	NS

Tabela 6. Porównanie wybranych wskaźników zapalenia i krzepnięcia w dwóch grupach chorych różniących się obecnością zaburzeń perfuzji.

„SSS<sub>m</sub> 0” -- grupa bez zaburzeń perfuzji, „SSS<sub>m</sub> > 0” -- grupa z zaburzeniami perfuzji, x -- średnia, SD -- odchylenie standardowe, Me – mediana (dla zmiennych, które nie miały rozkładu normalnego podano medianę i zakres), n – liczba chorych, NS – nieistotne statystycznie.

\* zmienne, które nie miały rozkładu normalnego

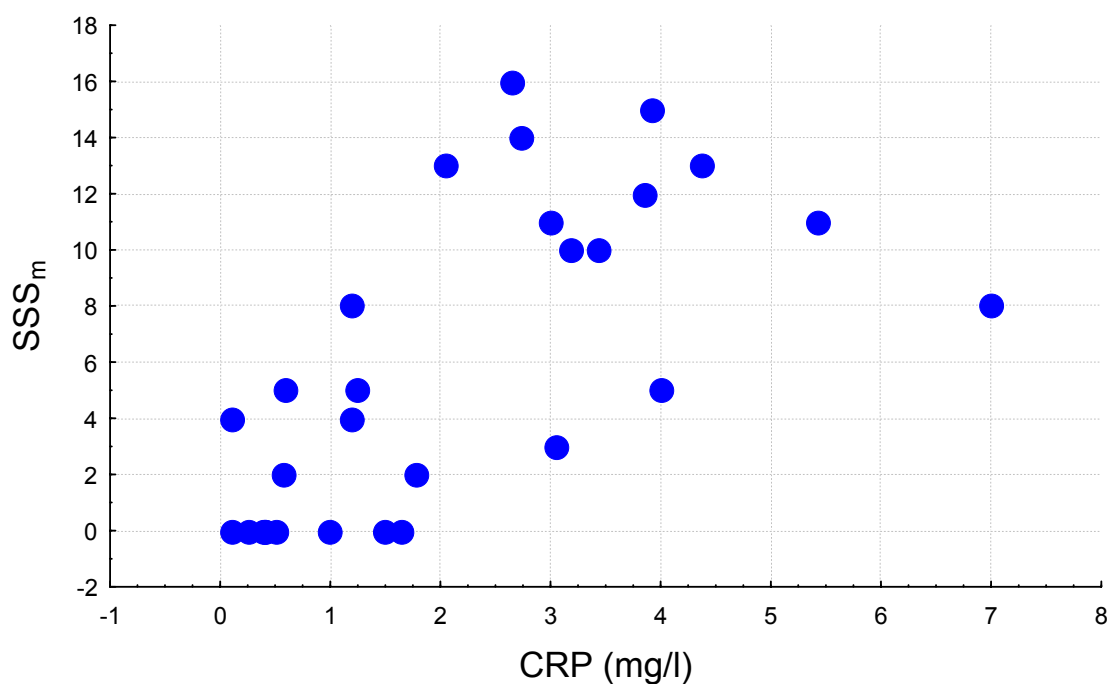
Te same wskaźniki porównano także w grupach różniących się pod względem odwracalności zaburzeń perfuzji. Podgrupa chorych z odwracalnymi i mieszanymi zaburzeniami perfuzji (71%) różniła się znamienne od podgrupy z wyłącznie trwałymi ubytkami (29%) jedynie średnią liczbą płytek krwi ( $p < 0,05$ ) i stężeniem d-dimerów ( $p < 0,05$ ).

W całej grupie chorych zbadano związek powyższych parametrów laboratoryjnych z ilościowym wskaźnikiem upośledzenia perfuzji (SSS<sub>m</sub>). Wykazano silną dodatnią

korelację  $SSS_m$  ze stężeniem CRP ( $r = 0,71$ ) i D-dimerów ( $r = 0,56$ ) oraz umiarkowaną ze stężeniem fibrynogenu ( $r = 0,48$ ), i liczbą płytek krwi ( $r = 0,38$ ). W przypadku kompleksów TAT i IL-6 siła korelacji była także umiarkowana ( $r = 0,34$ ), jednak nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Szczegółowo przedstawiono to zagadnienie w tabeli 7. oraz na rycinach 7, 8 i 9.

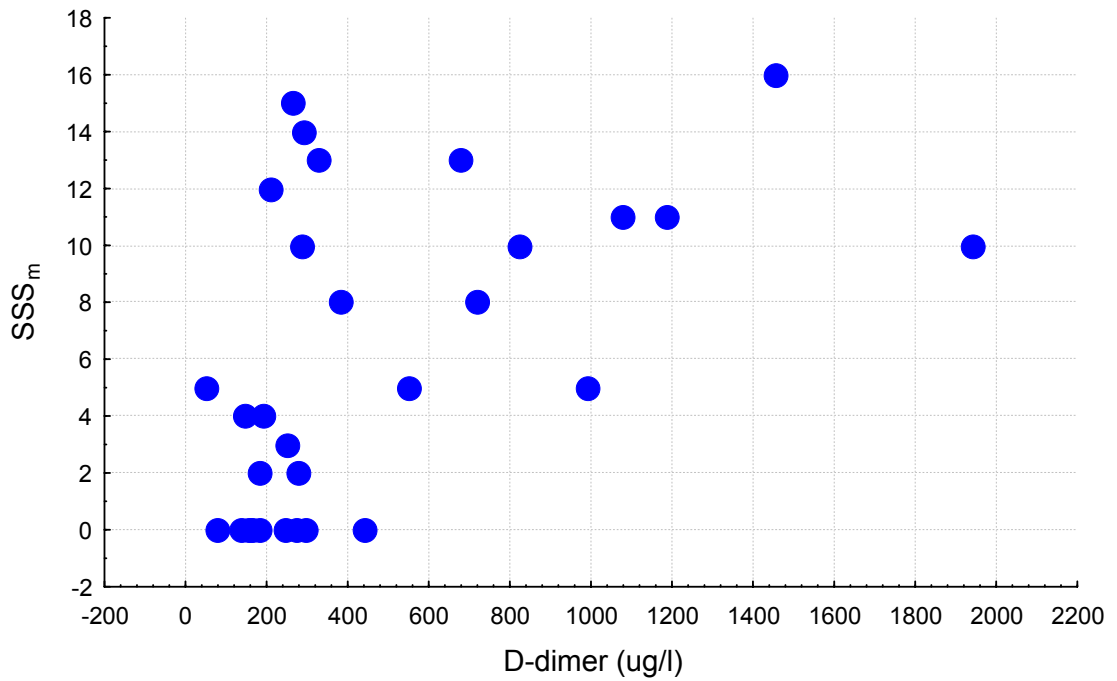
parametr		wartość korelacji R z SSS	wartość p
CRP	mg/l	0,71	<0,001
sCD40L	ng/l	0,12	NS
fibrynogen	g/l	0,48	<0,01
d-dimery	$\mu\text{g/l}$	0,56	<0,01
kompleksy TAT	$\mu\text{g/l}$	0,34	0,06
płytki krwi	tys/l	0,38	<0,05

Tabela 7. Korelacje wskaźników zapalenia i krzepnięcia z SSS (obliczone za pomocą testu Spearmana)

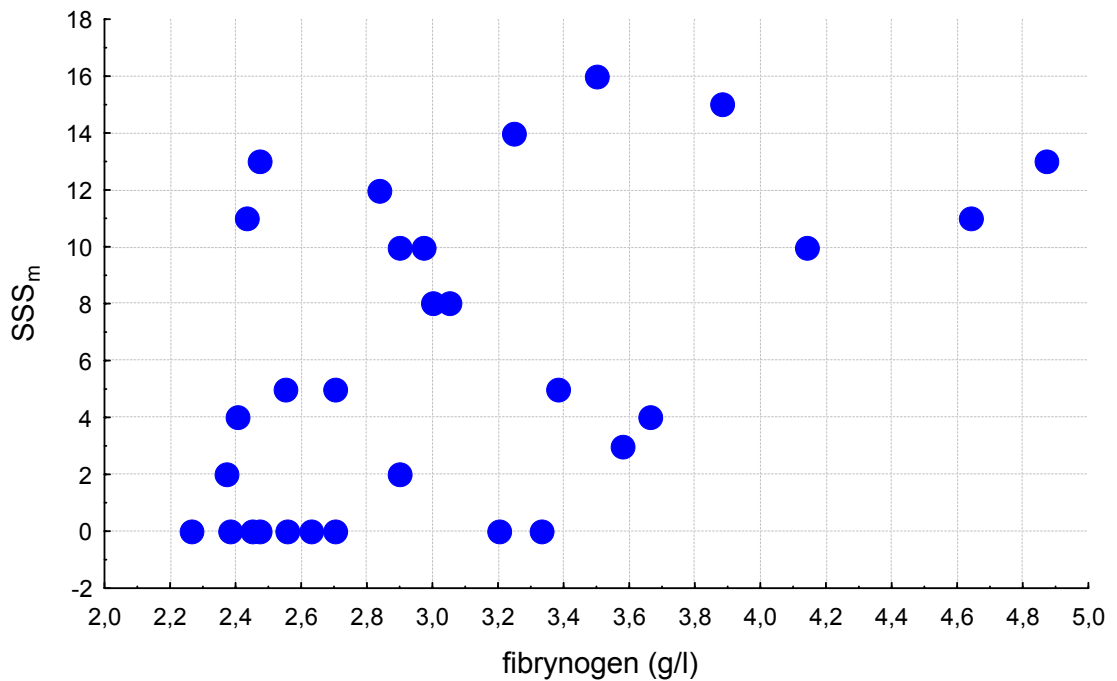


Rycina 7. Wykres rozrzutu ilustrujący korelację  $SSS_m$  ze stężeniem CRP.





Rycina 8. Wykres rozrzutu ilustrujący korelację SSS<sub>m</sub> ze stężeniem d-dimerów.



Rycina 9. Wykres rozrzutu ilustrujący korelację SSS<sub>m</sub> ze stężeniem fibrynogeny.

## Zaburzenia perfuzji a aktywność i przebieg SLE

Grupy chorych z  $SSS_m >0$  i  $SSS_m =0$  nie różniły się między sobą pod względem aktywności SLE, ilości powikłań narządowych (SLICC damage index), liczby hospitalizacji, czasu trwania choroby i sterydoterapii. Nie stwierdzono także różnic między grupami w częstości zajęcia nerek, białkomoczu, występowania innych objawów SLE, zespołu Raynaud, zapalenia naczyń, przeciwciał przeciw dsDNA, innych przeciwciał przeciwjądrowych lub typu ANCA. Nie zaobserwowano także zależności między zaburzeniami perfuzji a maksymalną i obecnie stosowaną dawką kortykosteroidów, ani częstością stosowania innych leków, w tym immunomodulujących lub cytotoksycznych. Szczegółowo przedstawiono to zagadnienie w tabelach 8., 9. i 10.

W podgrupie chorych z odwracalnymi i mieszanymi zaburzeniami perfuzji średnia maksymalna dawka prednizonu była istotnie mniejsza niż w podgrupie osób z trwałymi ubytkami (20 vs 45 mg;  $p <0,05$ ).

cecha	SSS <sub>m</sub> =0 (n =9)		SSS <sub>m</sub> >0 (n =21)		p
	x / Me	SD / zakres	x / Me	SD / zakres	
wiek [lata]	34,1	11,1	38,7	8,0	NS
czas trwania SLE [lata]	7,0	4,53	6,95	4,51	NS
ilość hospitalizacji	3,44	2,92	1,71	1,52	NS
aktywność choroby (SLEDAI) [pkt]*	2	0-5	1	0-4	NS
powikłania narządowe (SLICC) [pkt]*	1	0-4	1	0-2	NS
czas leczenia kortykosteroidami [lata]	6,22	3,63	6,29	4,47	NS
aktualna dawka prednizonu [mg]	9,72	4,41	7,74	6,42	NS
maksymalna dawka prednizonu >1 miesiąc [mg]	22,78	9,72	27,38	19,40	NS

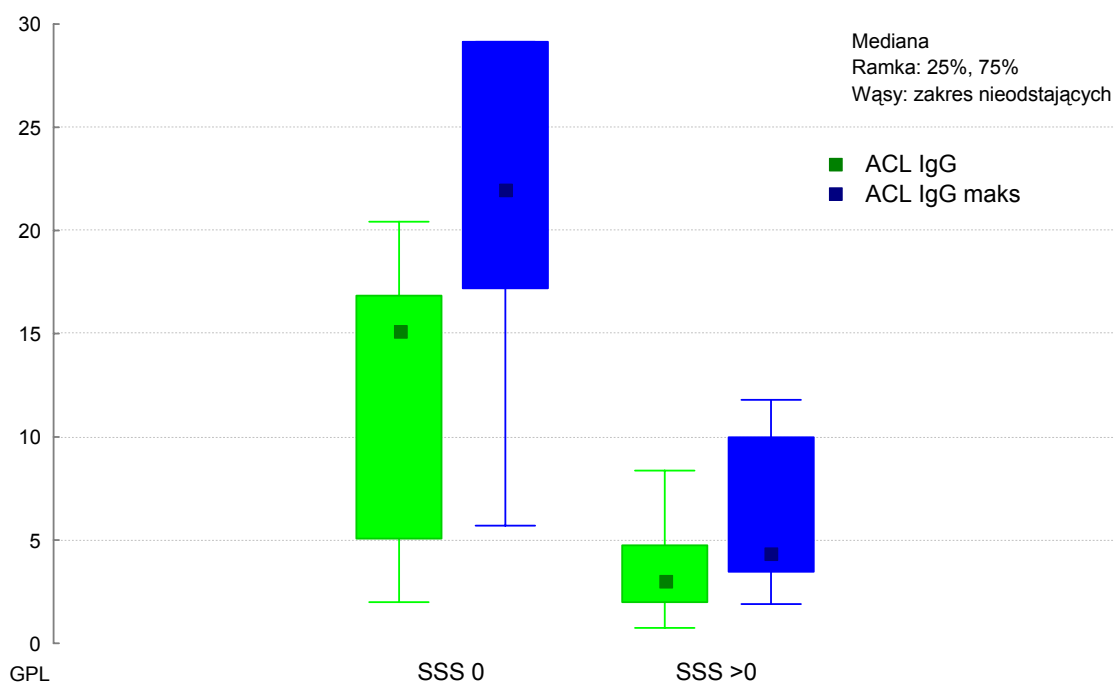
Tabela 8. Porównanie przebiegu choroby i leczenia kortykosteroidami w grupach różniących się obecnością zaburzeń perfuzji.

„SSS<sub>m</sub> 0” -- grupa bez zaburzeń perfuzji, „SSS<sub>m</sub> >0” -- grupa z zaburzeniami perfuzji, x -- średnia, SD -- odchylenie standardowe, Me – mediana (dla zmiennych, które nie miały rozkładu normalnego podano medianę i zakres), NS – nieistotne statystycznie.

\* zmiennie, które nie miały rozkładu normalnego

lek	SSSm =0 (n =9)	SSSm >0 (n =21)	p
kortykosteroidy	100,00%	95,24%	NS
azatiopryna	11,11%	23,81%	NS
cyklofosfamid	33,33%	33,33%	NS
arechina	55,56%	47,62%	NS
metotreksat	11,11%	23,81%	NS
kwas acetylosalicylowy	0,00%	4,76%	NS
acenokumarol	13,33%	16,67%	NS
statyna	6,67%	3,33%	NS
inhibitor ACE	3,33%	10,00%	NS
inny lek przeciwnadciśnieniowy	22,22%	28,57%	NS

Tabela 9. Porównanie częstości stosowanych leków w grupach różniących się obecnością zaburzeń perfuzji („SSSm 0” - grupa bez zaburzeń perfuzji, „SSSm >0” - grupa z zaburzeniami perfuzji, NS – nieistotne statystycznie)



Rycina. 10. Porównanie rozkładów stężeń przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG (aktualnych i maksymalnych) w dwóch grupach różniących się obecnością zaburzeń perfuzji. (SSSm 0 – grupa bez zaburzeń perfuzji, SSSm >0 – grupa z zaburzeniami perfuzji)

lek		SSSm =0 (n =9)	SSSm >0 (n =21)	p
zmiany skórne		22,00%	57,14%	NS
Nadwrażliwość na światło UV		77,78%	52,38%	NS
nadżerki na śluzówkach		11,11%	4,76%	NS
zapalenie stawów		55,56%	76,19%	NS
zapalenie błon surowiczych		22,22%	23,81%	NS
zajęcie nerek		33,33%	23,81%	NS
objawy neurologiczne		0,00%	4,76%	NS
zmiany w obrazie krwi		88,89%	90,48%	NS
objawy zapalenia naczyń		11,11%	14,29%	NS
objaw Raynaud		44,44%	33,33%	NS
zespół antyfosfolipidowy		33,33%	14,29%	NS
badania immunologiczne				
przeciwciała przeciwjądrowe	dsDNA	88,89%	61,90%	NS
	Ro/La	44,44%	71,43%	NS
	Sm	11,11%	9,52%	NS
	RNP	44,44%	19,05%	NS
przeciwciała ANCA	c-ANCA	22,22%	4,76%	NS
	p-ANCA	66,67%	76,19%	NS
antykoagulant toczniowy		55,56%	19,05%	p <0,05
składowa C4 dopełniacza (g/l)		0,10 (0,03)	0,13 (0,05)	NS
przeciwciała antykardiolipinowe IgG (GPL) / IgM (MPL)	IgG	15,1 (2-62)	3 (0,8-74,3)	p <0,05
	IgM	11,9 (6,2-26,7)	12,1 (2,7-61)	NS
	IgG maks	22 (5,7-239)	4,4 (1,9-100)	p <0,05
	IgM maks	27,2 (11,1-62)	17,21 (3,1-102)	NS

Tabela 10. Porównanie grup różniących się obecnością zaburzeń perfuzji pod względem manifestacji klinicznej i profilu immunologicznego SLE.

„SSSm 0” -- grupa bez zaburzeń perfuzji, „SSSm >0” -- grupa z zaburzeniami perfuzji, NS – nieistotnie statystycznie

## Zaburzenia perfuzji a zespół antyfosfolipidowy

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem częstości występowania zespołu antyfosfolipidowego (tabela 11.). Chorzy, u których go w pełni nie udokumentowano, ale spełniali kryteria laboratoryjne, rzadziej mieli zaburzenia perfuzji (19% vs 67%;  $p < 0,05$ ). Ponadto grupa zaburzeń perfuzji charakteryzowała się istotnie mniejszym - aktualnym i maksymalnym - poziomem przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG. (rycina 9.) Nie wykazano takiej zależności dla przeciwciał klasy IgM.

czynniki kliniczne	SSS <sub>m</sub> =0 (n =9)	SSS <sub>m</sub> >0 (n =21)	p
nadciśnienie tętnicze	13,33%	20,00%	NS
niewydolność nerek	28,57%	25,00%	NS
dodatni wywiad rodzinny	0,00%	14,29%	NS
palenie tytoniu w wywiadzie	33,33%	33,33%	NS
dolegliwości w klatce piersiowej	22,22%	33,33%	NS
menopauza	0,00%	23,81%	NS
przebyty zakrzep lub zator tętniczy	11,11%	4,76%	NS
wskaźniki laboratoryjne	x / Me (SD/zakres)	x / Me (SD/zakres)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 (1,6)	23,9 (4,0)	NS
Cholesterol całkowity (mmol/l)	4,42 (0,95)	4,31 (0,74)	NS
Cholesterol LDL (mmol/l)	2,44 (0,84)	2,24 (0,71)	NS
Cholesterol HDL (mmol/l)	1,40 (0,24)	1,47 (0,34)	NS
Triglicerydy (mmol/l)*	1,34 (0,74-1,92)	1,16 (0,63-4,02)	NS
Homocysteina (μmol/l)	9,59 (1,71)	9,61 (2,75)	NS
Kwas moczowy (mmol/l)	254 (50)	245 (68)	NS

Tabela 11. Porównanie wybranych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w grupach różniących się obecnością zaburzeń perfuzji.

„SSS<sub>m</sub> 0” -- grupa bez zaburzeń perfuzji, „SSS<sub>m</sub> >0” -- grupa z zaburzeniami perfuzji, x -- średnia, SD -- odchylenie standardowe, Me – mediana (dla zmiennych, które nie miały rozkładu normalnego podano medianę i zakres), NS – nieistotne statystycznie.

\*zmiennie, które nie miały rozkładu normalnego

## **Zaburzenia perfuzji a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.**

Nie stwierdzono związku między zaburzeniami perfuzji a zgłaszanymi przez chore dolegliwościami w klatce piersiowej. Spośród 2 chorych z przeżytym epizodem sercowo-naczyniowym, tylko 1 miała zaburzenia perfuzji. Na obraz scyntygraficzny nie wpływały wiek, nadciśnienie, niewydolność nerek, BMI, palenie tytoniu, obciążenie dziedziczne chorobami sercowo-naczyniowymi, okres menopauzy. Podobnie, brak zależności wykazano dla lipidogramu, stężenia homocysteiny i kwasu moczowego. Szczegółowo przedstawiono to zagadnienie w tabeli 11.

zmiany w badaniu echokardiograficznym		n	%
przerost mięśnia lewej komory		11	36,67
cechy dysfunkcji rozkurczowej	zaburzenie relaksacji	12	40,00
	restrykcja	1	3,33
zmiany zwyrodnieniowe na zastawkach	z. mitralna	15	50,00
	z. aortalna	6	20,00
niedomykalność z. aortalnej	1 st	0	0,00
	2 st	1	3,33
niedomykalność z. mitralnej	1 st	11	36,67
	2 st	6	20,00
wypadanie płatk z. mitralnej		3	10,00
niedomykalność z. trójdzielnej	1 st.	1	3,33
	2 st.	3	10,00

Tabela 12. Zmiany w sercu uwidocznione w badaniu echokardiograficznym (n – liczba chorych u których stwierdzono dane zaburzenie)

## **Badanie echokardiograficzne**

Odsetek chorych, u których uwidoczniono zmiany w badaniu echokardiograficznym przedstawiono w tabeli 12. Jedna chora miała dwupłatkową zastawkę aortalną, w jednym przypadku zmierzono nieco przyspieszony przepływ przez lewe ujście tętnicze (maksymalny gradient 16 mmHg). U żadnej z chorych nie stwierdzono

zaburzeń funkcji skurczowej mięśnia LK, obecności płynu w worku osierdziowym, powiększenia jam serca, poszerzenia aorty, ani cech nadciśnienia płucnego.

### ***Pomiar IMT***

U jednej chorej stwierdzono obecność nieistotnej hemodynamicznie blaszki miażdżycowej w lewej tętnicy szyjnej wspólnej. Zmierzone wartości grubości błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnic szyjnych w badanej grupie mieściły się w zakresie 0,5-1 mm. Średnia wartość wyniosła 0,68 mm ( $\pm 0,11$  mm) i była znamienne większa niż w grupie kontrolnej (0,48 mm  $\pm 0,11$  mm; zakres: 0,36-0,8 mm;  $p < 0,001$ ). Średnie IMT było większe u osób z dodatnim wywiadem w kierunku palenia tytoniu ( $p < 0,05$ ) i chorych z przerostem ścian LK, jednak w tym ostatnim przypadku zależność nie była istotna statystycznie ( $p = 0,07$ ). Natomiast nie wykazano takiego związku z nadciśnieniem tętniczym. Obserwowano silną, dodatnią korelację IMT z wiekiem (współczynnik korelacji 0,52;  $p < 0,01$ ), natomiast nie stwierdzono takiej zależności z innymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej (BMI, lipidogramem i stężeniem homocysteiny).

### ***Porównanie wyników badania scyntygraficznego, echokardiograficznego i pomiaru IMT***

Chore z zaburzeniami perfuzji ( $SSS_m > 0$ ) miały znamienne częściej upośledzoną czynność rozkurczową LK niż grupa z prawidłową perfuzją (52% vs 11%;  $p < 0,05$ ). Nie wykazano takiego związku z pogrubieniem ścian LK, ani patologią morfologii lub czynności zastawek. Średnia wartość IMT w obu grupach była podobna (0,69 mm vs 0,68 mm;  $p = NS$ ).

## Dyskusja

Wśród głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności w SLE wymienia się powikłania sercowo-naczyniowe. Jedną z metod, używaną do wyodrębnienia chorych obciążonych ryzykiem takich powikłań, w tym chorych z subkliniczną postacią miażdżycy tętnic wieńcowych, jest badanie perfuzyjne mięśnia sercowego. Wykrywa ono także patologię w mięśniu sercowym, będącą skutkiem upośledzenia metabolizmu lub martwicy miocytów, oraz zaburzenia w naczyniach mikrokrążenia. Badania autopsyjne potwierdzają współistnienie tych zmian u chorych na SLE.<sup>24,25</sup> Na ogół przyjmuje się, że odwracalne zaburzenia perfuzji łączą się ze zmianami naczyniowymi, trwałe – z martwicą lub włóknieniem mięśnia sercowego. W niniejszym badaniu nieprawidłowy obraz perfuzji wykazano aż u 70% badanych. Podobną częstość zmian w badaniu SPECT, także u chorych bez objawów choroby wieńcowej, zaobserwował Schillaci i wsp.<sup>79</sup> Natomiast spośród 130 wybranych kobiet z SLE stwierdzono je jedynie u 40%, mimo że badaną grupę stanowiły starsze chore (średnia wieku 45,1 lat), z większą aktywnością (SLEDAI) i dłuższym przebiegiem choroby (średnia odpowiednio 3,6 punktów i 14,6 lat), a część z nich miała dławicę piersiową (10%).<sup>80</sup> Także w jednym ze starszych badań scyntygraficznych, z użyciem Talu-201, ten odsetek nie przekroczył 40%.<sup>103</sup> Różnice w częstości występowania zaburzeń mogą wynikać z zastosowanych metod oceny. W przedostatnim z cytowanych badań analizowano tylko 9 segmentów, a ostatnie wykonano jeszcze metodą planarną, co mogło się negatywnie odbić na ich czułości. Schillaci<sup>79</sup> stosował model 22-segmentowy. W tej pracy przyjęto nieco bardziej szczegółowy podział, aby uwzględnić także małe obszary upośledzenia perfuzji, wynikające z zajęcia śródściennych tętnic lub ognisk włóknienia. Pojedyncze ubytki obejmowały 6-36% mięśnia lewej komory (średnio około 15%). W większości miały one nieznaczne nasilenie, choć u 9 kobiet (43%) w jednym z segmentów było ono znaczne, a u 3 (14%) w dwóch segmentach. Według amerykańskich autorów za istotnym zwężeniem tętnicy nasierdziowej przemawia odwracalny ubytek znacznego stopnia, obejmujący przynajmniej 2 spośród 20 segmentów (10% mięśnia LK).<sup>93</sup> Gdyby zastosować takie kryteria oceny, większość wyników niniejszej pracy należałaby do kategorii „niejednoznacznych” (*equivocal*).<sup>93</sup> Nasilenie nieprawidłowości wyniku najlepiej oddaje wskaźnik całkowitego upośledzenia perfuzji w teście obciążeniowym – SSS (*summed stress score*), a niedokrwienia – wskaźnik odwracalności zaburzeń perfuzji, czyli SDS (*summed differences score*). SSS charakteryzuje się znakomitą



wartością rokowniczą we wszystkich kategoriach ryzyka choroby wieńcowej.<sup>70,95,97</sup> Na podstawie SSS, po uwzględnieniu różnic w podziale mięśnia sercowego, wynik badania 38% kobiet z grupy zaburzeń perfuzji można przyjąć za zbliżony do prawidłowego ( $SSS_m < 6$  punktów). U osób z podejrzeniem choroby wieńcowej i analogicznym wskaźnikiem SSS liczba powikłań wieńcowych w ciągu roku nie przekracza 0,4%, a jeśli mieści się on w zakresie 4-8 punktów ( $SSS_m 6-14$  punktów) roczne prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowych wynosi 0,8%, a zawału serca 2,7%.<sup>69,70</sup> Gdyby ekstrapolować wyniki tych dużych badań prospektywnych, około połowa badanych byłaby obciążona umiarkowanym ryzykiem zawału serca. Oczywiście takie porównanie jest obarczone błędem. Jego źródłem mogą być różnice między populacjami, nieco inna metodyka i subiektywna natura oceny scyntygraficznej.

Jak wspomniano wyżej, charakter zaburzeń perfuzji pozwala przypuszczać jakie struktury serca są wciągnięte w proces chorobowy (naczynia vs mięsień sercowy). U 60-90% chorych na SLE z nieprawidłowym obrazem SPECT opisywano odwracalne zaburzenia gromadzenia radiofarmaceutyku.<sup>79,80,103</sup> W niniejszej pracy zaobserwowano je u 70% badanych. Niemniej wartość wskaźnika SDS była mniejsza od SSS, co wynika ze współistnienia odwracalnych i trwałych ubytków perfuzji. Te obserwacje przemawiają za złożoną etiologią nieprawidłowości stwierdzanych w badaniu perfuzyjnym mięśnia sercowego u chorych na SLE. Niedawno podjęto próbę wyjaśnienia tego zjawiska. Sella i wsp.<sup>104</sup> wykonali koronarografię u 21 spośród 30 chorych z zaburzeniami perfuzji. Badacze ci uwidocznili zwężenia tętnic nasierdziowych przekraczające 30% jedynie u ośmiu pacjentów, z których 4 miało objawy dławicy piersiowej. Większość zwężeń wykazano w gałęzi przedniej zstępującej, co odpowiadało lokalizacji zmian scyntygraficznych. Także w niniejszym badaniu ubytki najczęściej znajdowały się w ścianie przedniej, natomiast nieco częściej niż u innych autorów obejmowały jednocześnie inny obszar mięśnia sercowego. Nie można wykluczyć, że słabsze gromadzenie znacznika w segmentach przednich jest w części przypadków artefaktem związanym z pochłanianiem promieniowania przez sutek. Należy pamiętać, że badane populacje chorych na SLE stanowiły głównie kobiety. W tej pracy dołożono wszelkich starań, aby zminimalizować wpływ tego zjawiska, co szczegółowo opisano w rozdziale „Metody”. W badaniu Schilacciego,<sup>79</sup> żaden spośród ośmiu pacjentów, którzy wyrazili zgodę na koronarografię, nie miał istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Biorąc pod uwagę te spostrzeżenia można podejrzewać, że u większości młodych, bezobjawowych chorych na SLE podłożem odwracalnych zaburzeń perfuzji nie są blaszki miażdżycowe w tętnicach

nasierdziowych, ale zmiany w naczyniach mikrokrążenia. W badaniach autopsyjnych w tętnicach śródściennych opisywano ogniskowe zmiany o charakterze włóknienia, nacieków zapalnych i zakrzepów.<sup>5,8,24</sup>

Równie prawdopodobne wydają się nie strukturalne, ale czynnościowe zaburzenia w zakresie małych lub dużych tętnic. Japońscy badacze wykazali, że niedokrwienie może być skutkiem paradoksalnego skurczu tętniczek oporowych w teście acetylocholinowym.<sup>105</sup> Udowodniono, że dysfunkcja śródbłonna, stwierdzona na podstawie nieprawidłowej rozszerzalności tętnic nasierdziowych i zmiany całkowitego przepływu wieńcowego po dowieńcowym podaniu acetylocholiny, łączy się z zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego.<sup>72</sup> Uważa się ją za jeden z wczesnych etapów aterogenezy,<sup>106,107</sup> a w badaniach prospektywnych udokumentowano, że jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.<sup>74,75</sup> U chorych na SLE wykazał ją Lima i wsp. za pomocą testu rozszerzalności tętnicy ramiennej.<sup>108</sup> Nie stwierdzono jednak zależności tego zjawiska z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, czasem trwania i aktywnością SLE, dawką prednizonu, obecnością przeciwciał antykardiolipinowych lub objawem Raynaud.<sup>108</sup> Natomiast wśród czynników związanych z nieprawidłową perfuzją mięśnia sercowego u chorych na SLE wymieniano nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię,<sup>80</sup> a gdy towarzyszyły jej zmiany w koronarografii, nadciśnienie, hiperlipidemię, okres menopauzy, większą aktywność choroby i powikłania narządowe.<sup>104</sup> W niniejszym badaniu nie stwierdzono takich związków. Jednak w przeciwieństwie do cytowanych prac, badana grupa była młodsza i cechowała się mniejszym nasileniem uznanych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Przypuszczalnie podobnie jest w przypadku skali zaburzeń perfuzji, choć autorzy nie scharakteryzowali ubytków pod względem ich nasilenia lub wielkości.

W żadnym z dotychczasowych badań z wykorzystaniem scyntygrafii nie analizowano wpływu wskaźników zapalenia i krzepnięcia na obraz perfuzji u chorych na SLE. Udokumentowano, że zwiększone poziomy tych markerów mogą towarzyszyć miażdżycy i stanowią czynnik ryzyka powikłań wieńcowych.<sup>54</sup> Metaanaliza badań kohortowych wykazała, że jest ono dwukrotnie większe u osób ze stężeniem CRP mieszczącym się w górnym tercylu wartości (tj. >2,4 mg/l), w porównaniu z osobami ze stężeniem w najniższym tercylu.<sup>109</sup> Podobny wpływ na rozwój miażdżycy, lub jej powikłań, obserwowano przy średnim stężeniu D-dimerów wynoszącym  $433 \pm 33$  ng/ml,<sup>60</sup> a fibrynogenu 2,93 g/l.<sup>58</sup> Grupa z zaburzeniami perfuzji charakteryzowała się - większymi niż grupa z prawidłowym obrazem scyntygraficznym i zbliżonymi do wspomnianych wyżej - poziomami wskaźników, takich jak CRP, fibrynogen, kompleksy TAT i D-dimery. Może to świadczyć

o udziale stanu zapalnego i aktywacji układu krzepnięcia w powstawaniu patologii serca w SLE, choć niekoniecznie o etiologii miażdżycowej. Manzi i wsp. w analizie jednowymiarowej wykazali związek stężenia fibrynogenu i CRP z występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych chorych na SLE.<sup>110</sup> W niedawno przeprowadzonym badaniu czynnikami prognostycznymi wystąpienia miażdżycy tętnic szyjnych w SLE były: czas trwania choroby, skala uszkodzenia narządowego, rzadsze stosowanie cyklofosfamidu i brak przeciwciał anti-Sm.<sup>76</sup> Natomiast nie obserwowano takiego związku z parametrami zapalnymi. Nie wykazano go także w badaniach, w których wykładnikiem miażdżycy był wskaźnik zwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium score*).<sup>111,22</sup> Obserwowane średnie stężenia CRP, IL-6 i fibrynogenu były wyraźnie większe niż w niniejszej pracy. Poziom CRP i IL-6 w połowie przypadków przekraczał górną granicę normy, podczas gdy autor zaobserwował takie zjawisko u około 10% badanych. Natomiast Svenungson ze wsp.<sup>77</sup> porównała grupy SLE różniące się obecnością jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej. W grupie objawowej miażdżycy autorzy zaobserwowali istotnie większe stężenia niektórych białek ostrej fazy, między innymi CRP. W tym przypadku mediana CRP nie przekraczała normy i była tylko nieco większa niż u badanych przez autora, natomiast średnie stężenie fibrynogenu było wyraźnie większe i już nie różnicowało chorych na SLE pod względem wystąpienia powikłań miażdżycy. Być może moc dyskryminacyjna tych markerów ujawnia się, gdy ich stężenia są mniejsze.

Dostępne badania dostarczają także sprzecznych danych na temat innych czynników łączących się z wykładnikami miażdżycy lub jej powikłaniami w SLE. Dotyczy to między innymi stężenia homocysteiny,<sup>110,77</sup> lipidogramu<sup>76,111</sup> BMI,<sup>110</sup> nadciśnienia tętniczego,<sup>110,76</sup> menopauzy,<sup>110,76</sup> palenia tytoniu,<sup>111</sup> upośledzonej czynności nerek,<sup>111</sup> czasu trwania,<sup>76</sup> aktywności<sup>110</sup> i nasilenia powikłań choroby autoimmunologicznej,<sup>110,76</sup> a także stosowanego leczenia i profilu immunologicznego.<sup>111</sup> W niniejszym badaniu, obejmującym jednak osoby bez klinicznych objawów miażdżycy, nie odnotowano zależności z żadnym z wymienionych czynników. Natomiast wyodrębniona podgrupa odwracalnych i mieszanych zaburzeń perfuzji charakteryzowała się mniejszą maksymalną, stosowaną dłużej niż jeden miesiąc, dawką kortykosteroidów niż podgrupa z trwałymi ubytkami. Roman ze wsp.<sup>76</sup> wykazała w analizie jednowymiarowej, że chorzy z miażdżycą tętnic szyjnych otrzymywali w ciągu 5 lat mniejszą sumaryczną dawkę prednizonu niż osoby bez zmian miażdżycowych. Być może zmiany naczyniowe rozwijają się szybciej u chorych niedostatecznie agresywnie leczonych immunosupresyjnie. Jednak przeczą temu obserwacje Svenungson i wsp.,<sup>77</sup> którzy

wykazali, że chorzy otrzymujący większe dawki kortykosteroidów częściej mają powikłania sercowo-naczyniowe.

Sprzeczne dane dotyczą także obecności przeciwciał antykardiolipinowych u pacjentów z SLE i miażdżycą. Wprawdzie w niniejszym badaniu grupy nie różniły się częstością występowania zespołu antyfosfolipidowego, ale maksymalne i aktualne miano przeciwciał antykardiolipinowych (ACL) klasy IgG było paradoksalnie większe w grupie bez zaburzeń perfuzji, a także częściej występował u nich antykoagulant toczniowy. Większość chorych z wysokim mianem ACL otrzymywało leki przeciwkrzepliwe, które potencjalnie mogłyby ich chronić przed zaburzeniami ukrwienia serca, niemniej stosowano to leczenie z podobną częstością w obu grupach różniących się obecnością zaburzeń perfuzji. Odwrotną zależność miana tych przeciwciał z miażdżycą obserwowano w dwóch niedawno przeprowadzonych badaniach, jednak nie była ona istotna statystycznie po uwzględnieniu wieku.<sup>22,76</sup> Większość autorów uważa, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowych.<sup>45,46,47,48</sup> Niemniej odnosi się to przede wszystkim do udarów niedokrwienych mózgu. Odsetek takich incydentów w SLE z towarzyszącym zespołem antyfosfolipidowym szacuje się na 17%, natomiast zawałów serca tylko na 4%.<sup>112</sup> Być może wytłumaczy to brak dodatniej korelacji miana przeciwciał antykardiolipinowych z zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego. Wykazane przez nas różnice prawdopodobnie wymagają weryfikacji w badaniu obejmującym większą liczbę chorych.

Dodatkowych danych dostarczyło porównanie wyników badania ultrasonograficznego serca i tętnic szyjnych z obrazem perfuzji mięśnia sercowego. Upośledzenie czynności rozkurczowej lewej komory, znamienne częściej obecne w grupie zaburzeń perfuzji, może być wczesnym objawem niedokrwienia lub włóknienia mięśnia sercowego. Natomiast brak korelacji ubytków perfuzji z IMT – wykładnikiem miażdżycy – świadczy prawdopodobnie o ich złożonej, nie tylko miażdżycowej etiologii. Metodyka badania i mała liczebność grupy nie pozwala stwierdzić, czy istnieje bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy między wskaźnikami zapalenia i krzepnięcia a obrazem perfuzji. Niemniej silna, dodatnia korelacja zaburzeń perfuzji z niektórymi z tych parametrów pozwala przypuszczać, że to właśnie mechanizmy zapalne lub prozakrzepowe biorą udział w rozwoju patologii obserwowanej w badaniu perfuzyjnym oraz wpływają na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w populacji chorych na SLE.

## Wnioski

1. Zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego u młodych kobiet chorych na SLE, w stabilnym okresie choroby, bez klinicznych objawów niedokrwienia serca, są częstym zjawiskiem. U niektórych chorych mają dość znaczne nasilenie, co może świadczyć o zwiększonym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych.
2. Zaburzenia perfuzji w SLE mają prawdopodobnie złożoną, nie tylko miażdżycową etiologię, a odpowiadająca im patologia obejmuje zarówno naczynia jak i sam mięsień sercowy.
3. Obecność zaburzeń perfuzji w badanej grupie chorych na SLE łączy się z większym stężeniem niektórych wskaźników stanu zapalnego i aktywacji krzepnięcia, takich jak CRP, fibrynogen i D-dimery.
4. Chore, u których obserwuje się zwiększone stężenia tych wskaźników laboratoryjnych wymagają poszerzenia diagnostyki i wdrożenia profilaktyki powikłań sercowo-naczyniowych. Metodyka niniejszego badania nie pozwala ustalić progowych wartości stężeń tych markerów, ani związków przyczynowo-skutkowych z zaburzeniami perfuzji.
5. Uzasadnione byłoby przeprowadzenie prospektywnego badania, którego wyniki wykażą, czy wskaźniki stanu zapalnego i aktywacji krzepnięcia są niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na SLE.

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Incydenty sercowo-naczyniowe na podłożu przedwczesnej miażdżycy są częstą przyczyną zgonów i powikłań u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Wydaje się, że czynnikiem predysponującym do ich wystąpienia może być nasilony proces zapalny i związana z tym aktywacja układu krzepnięcia. Jedną z metod o uznanej wartości prognostycznej w zakresie oceny ryzyka incydentów wieńcowych jest scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego. Celem badania było sprawdzenie hipotezy, że wzmożona aktywacja krzepnięcia łączy się z zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego u chorych na SLE.

**Metody:** Badaniem objęto 30 kobiet chorych na SLE, w wieku 18-50 lat (śr. 37,3 SD±9,09), w stabilnym okresie choroby, leczonych średnio przez 7 lat (SD±4,44), bez objawów niedokrwienia serca. U wszystkich chorych przeprowadzono ocenę kliniczną, scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego oraz badania laboratoryjne. Badanie radioizotopowe z obciążeniem farmakologicznym dipirydamolem wykonano metodą bramkowanego SPECT z użyciem MIBI-Tc-99m. Parametry laboratoryjne obejmowały wskaźniki stanu zapalnego (IL-6, CRP, sCD40L), markery aktywacji układu krzepnięcia (fibrynogen, D-dimery, kompleksy TAT), przeciwciała przeciwjądrowe, antykardiolipinowe, antykoagulant toczeniowy, składową C4 układu dopełniacza oraz badania podstawowe.

**Wyniki:** Ubytki perfuzji wykazano u 21 chorych (70%), w większości przypadków odwracalne lub mieszane (71,4%), łącznie w 166 spośród 1020 analizowanych segmentów. Pojedynczy obszar upośledzenia perfuzji o nasileniu od nieznacznego do umiarkowanego obejmował średnio 5,32 (±2,83) segmenty spośród 34 ocenianych u danego chorego. Chorzy z zaburzeniami perfuzji mieli istotnie większe średnie stężenie CRP (3,0 vs 0,4 mg/l;  $p<0,001$ ), kompleksów TAT (1,59 vs 1,24 ug/l;  $p<0,01$ ), fibrynogenu (3,21 vs 2,66 g/l;  $p<0,05$ ) i D-dimerów (328 vs 181 ug/l;  $p<0,05$ ) niż grupa z prawidłowym obrazem scyntygraficznym. Wykazano znamienne dodatnią korelację wskaźnika nasilenia zaburzeń perfuzji ze stężeniem CRP ( $r = 0,71$ ), D-dimerów ( $r = 0,56$ ), fibrynogenu ( $r = 0,48$ ) i liczbą płytek krwi ( $r = 0,38$ ). Natomiast grupy nie różniły się pod względem wieku, czynników ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, manifestacji klinicznej i profilu immunologicznego SLE. Nie obserwowano także różnic w aktywności, przebiegu lub sposobie jego leczenia.

**Wnioski:** Większe stężenia wskaźników stanu zapalnego i wzmożona aktywacja układu krzepnięcia łączą się z zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego u chorych na SLE. Mechanizmy te mogą wpływać na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych w tej populacji.

---

**Background:** Cardiovascular events as the manifestation of accelerated atherosclerosis are frequent cause of death and morbidity in systemic lupus erythematosus (SLE). It is likely, that inflammation and activated coagulation are the predisposing factors. Myocardial perfusion imaging is one of the recognized techniques to evaluate the risk of acute coronary syndromes. Exploring the relationship between coagulation and myocardial perfusion in SLE patients was the aim of this study.

**Methods:** The study comprised of 30 female SLE patients without symptoms of coronary artery disease. Their age was between 18-50 years (mean 37,3; SD  $\pm$ 9,09), average duration of the disease was 7 years (SD  $\pm$ 4,44) and the course of the disease was stable for at least 3 months. In all patients clinical evaluation, myocardial perfusion imaging and laboratory tests were performed. Myocardial perfusion gated SPECT with MIBI-Tc99m was performed using pharmacological stress test (dipyridamole). Laboratory tests comprised of markers of inflammation (IL-6, CRP, sCD40L), markers of activated coagulation (fibrynogen, D-dimers, TAT complexes), blood count and biochemical tests.

**Results:** Myocardial perfusion defects were observed in 70% of patients; majority had reversible or mixed defects (71,4% of patients with perfusion abnormalities). 166 of 1020 segments analyzed were mildly or moderately affected. Average single territory comprised of  $5,32 \pm 2,83$  segments out of 34 segments analyzed in each study. Levels of CRP, TAT complexes, fibrynogen and D-dimers were higher in the group with perfusion abnormalities than in patients with normal scans (3,0 vs 0,4 mg/l,  $p < 0,001$ ; 1,59 vs 1,24 ug/l,  $p < 0,01$ ; 3,21 vs 2,66 g/l,  $p < 0,05$ ; 328 vs 181 ug/l,  $p < 0,05$  respectively). No differences were found between the groups in terms of age, cardiovascular risk factors, clinical manifestation of SLE, its activity, methods of treatment and immunological profile.

**Conclusions:** Higher levels of inflammatory markers and increased coagulation activity are associated with myocardial perfusion abnormalities in patients with SLE. These mechanisms may increase the risk of cardiovascular events in this population.

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Szczeklik A, Musiał J. Choroby tkanki łącznej. W „Interna” pod red. W. Januszewicza i F. Kokota, tom 2. PZWL 2002
- <sup>2</sup> Gladman DD, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus. Clinical Features. W Klippel JH, Dippe PA. Rheumatology 2nd edition. Mosby 2000
- <sup>3</sup> Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality Studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. J Rheumatol 1995; 22: 1259-64
- <sup>4</sup> Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in SLE. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. J Rheumatol 1995; 22: 1265-70
- <sup>5</sup> Hejtmancik MR, Wright JC, Quint R, Jennings FL. The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Am Heart J. 1964; 68: 119-130
- <sup>6</sup> Dropinski J, Szczeklik W, Rubis P. Cardiac involvement in systemic autoimmune disease. Pol Arch Med Wewn. 2003;109:375-81.
- <sup>7</sup> Crozier IG, Li E, Milne MJ. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. Am J Cardiol 1990; 65: 1145-1148
- <sup>8</sup> Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, Levis EJ. Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. Am J Med 1980; 69: 849-858
- <sup>9</sup> Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease illustrated by systemic lupus erythematosus. J Chronic Dis. 1955; 1: 12-32
- <sup>10</sup> Balow JE, Austin HA, Tsoleos GC, Antonovych TT, Steinberg AD, Klippel JH. Lupus nephritis. Ann Intern Med. 1987; 106: 79-94
- <sup>11</sup> Manger K, Manger B, Repp R. Definition of risk factors for death, end stage renal disease and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with SLE. Ann Rheum Dis 2002; 61: 1065-70
- <sup>12</sup> Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976 Feb; 60: 221-5
- <sup>13</sup> Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. Stroke. 1989; 20: 583-91
- <sup>14</sup> Kitagawa Y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. Stroke. 1990; 21: 1533-9
- <sup>15</sup> Manzi S, Meihlan EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with SLE: comparison with the Framingham study. Am J Epidemiol 1997; 145: 408-415
- <sup>16</sup> Bonfiglio TA, Botti RE, Hagstrom JW. Coronary arteritis, occlusion and myocardial infarction due to lupus erythematosus. Am Heart J 1972; 83: 153-158
- <sup>17</sup> Korbert SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immune complex depositions and coronary vasculitis in systemic lupus erythematosus. Report of two cases. Am. J. Med. 1984; 77:141-146
- <sup>18</sup> Tsakraklides VG, Blieden LC, Edwards JE. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction associated with systemic lupus erythematosus. Am Heart J 1974; 87: 637-41



- 
- <sup>19</sup> Pritzker MR, Ernst JD, Caudill C, Wilson CS, Weaver WF, Edwards JE. Acquired aortic stenosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1980; 93:434-436
- <sup>20</sup> Murphy JJ, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J.* 1989;62:61-4.
- <sup>21</sup> Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 257-78.
- <sup>22</sup> Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 39: 2407-15.
- <sup>23</sup> Karrar A, Sequeira W, Block JA. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 436-443
- <sup>24</sup> Bulkley BH, Roberts WC. The Heart in SLE and the changes induced in it by corticosteroid therapy. *Am J Med* 1975; 58: 243-264
- <sup>25</sup> Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in SLE: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med* 1981;70: 775-81
- <sup>26</sup> Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14; suppl 13: 223-6
- <sup>27</sup> Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in SLE. *Lancet* 1996; 348: 1120-4
- <sup>28</sup> Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, Bruce IN, Genest J Jr. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with SLE. *J Rheum* 1999; 26: 2363-8
- <sup>29</sup> Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331-7.
- <sup>30</sup> Thiagarajan P.: Atherosclerosis, Autoimmunity and Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*, 2001, 104, 1876.
- <sup>31</sup> R. Ross. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
- <sup>32</sup> Lusis AJ, Atherosclerosis. *Nature*. 2001; 407:233-241
- <sup>33</sup> Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. *Am J Pathol.* 1985; 121:394-403.
- <sup>34</sup> Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone MA Jr, Loskutoff DJ. Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin 1. *Clin Invest.* 1986; 78:587-91.
- <sup>35</sup> Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341: 586-592
- <sup>36</sup> Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103:1718-1720.
- <sup>37</sup> Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996; 93:1354-63.
- <sup>38</sup> Galis Z, Sukhova G, Lark M, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-2503
- <sup>39</sup> Geng Y-J, Henderson L, Levesque E, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2200-2208

- 
- <sup>40</sup> Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
- <sup>41</sup> Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:3-9.
- <sup>42</sup> Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, Tripathi S, Laufs U, Tripathi J, Chai NN, Xu XP, Jovinge S, Shah PK, Libby P. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem.* 1999; 274:11924-9.
- <sup>43</sup> Slowik MR, Min W, Ardito T, Karsan A, Kashgarian M, Pober JS. Evidence that tumor necrosis factor triggers apoptosis in human endothelial cells by interleukin-1-converting enzyme-like protease-dependent and -independent pathways. *Lab Invest.* 1997 Sep;77:257-67
- <sup>44</sup> Levi M, van der Poll M, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109: 2698-2704
- <sup>45</sup> Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus : the Hopkins cohort perspective. *scand J Rheumatol* 1996; 25: 191-193.
- <sup>46</sup> Ames P.R.J., Pyke S., Iannaccone L, Brancaccio V: Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis- a survey of 144 patients. *Thromb. Haemost.* 1995;73:768-773.
- <sup>47</sup> Ames PRJ, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann. Rheum. Dis* 2005; 64: 315 - 317.
- <sup>48</sup> Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, Palosuo T. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91:23-27.
- <sup>49</sup> Meroni PL, Raschu E, Camera E, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, Khamashta MA, Balestrieri G, Tremoli E, Hess DC. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenic mechanism for the clinical manifestation of the syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 237-40
- <sup>50</sup> Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised LDL and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341: 923-5
- <sup>51</sup> Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reikther MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72
- <sup>52</sup> Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-66.
- <sup>53</sup> Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62
- <sup>54</sup> Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.*, 2000; 342: 836.

- 
- <sup>55</sup> Koukkunen H, Penttila K, Kempainen A, Halinen M, Penttila I, Rantanen T, Pyorala K. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001; 33: 37-47
- <sup>56</sup> Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104:2266-8
- <sup>57</sup> Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219-4225
- <sup>58</sup> Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, Mitterer M, Muggeo M. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: Prospective results from the Bruneckstudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:529–544.
- <sup>59</sup> Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med.* 1997;2:115–125.
- <sup>60</sup> Salomaa V, Stinson JD, Kark JD, Folsom AR, Davis CE, Wu KK. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis: the ARIC Study. *Circulation.* 1995;92:284–290.
- <sup>61</sup> Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma Fibrin D-Dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease. Results of a Large Case-Control Study *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1701-1705.
- <sup>62</sup> Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672
- <sup>63</sup> Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, DeMaria AN, Kennedy JW, Lorell BH, Messer JV, O'Gara PT, Russell RO Jr., St. John Sutton, MG, Udelson JE, Verani MS, Williams KA. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). ACC/AHA Practice Guidelines 2003 – full text
- <sup>64</sup> Van Train KF, Berman DS, Garcia EV, Berger HJ, Sands MJ, Friedman JD, Freeman MR, Pryzlak M, Ashburn WL, Norris SL. Quantitative analysis of stress thalium -201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1986; 27: 17-25
- <sup>65</sup> DePuey EG. Artifacts in SPECT myocardial perfusion imaging. W "Cardiac SPECT imaging" pod red. DePuey EG, Garcia EV, Berman DS. Lipincott Williams and Wilkins 2001;
- <sup>66</sup> Friedman J, Van Train K, Maddahi J. "Upward creep" of the heart: a frequent source of false positive reversible defects during thalium-201 stress-redistribution SPECT. *J Nucl Med* 1989; 30: 1718-1722.
- <sup>67</sup> Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1999; 6: 252-6
- <sup>68</sup> Brown KA, Rowen M. Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion imaging study in patients with angiographically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993;71: 865-7.
- <sup>69</sup> Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long term additive prognostic value of thalium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and

---

exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999; 100: 1521-7

<sup>70</sup> Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 190

<sup>71</sup> White CW, Wright CB, Doty DB. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Eng J Med* 1984; 310: 819-824

<sup>72</sup> Zeiher AM, Krause T, Schahinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-52

<sup>73</sup> Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390–3395

<sup>74</sup> Halcox JP, Schenker WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-8

<sup>75</sup> Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906

<sup>76</sup> Roman MJ, Shanker BA, Davies A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406

<sup>77</sup> Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, Witztum JL, Frostegard J. *Circulation* 2001; 104: 1887-1893

<sup>78</sup> Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-91

<sup>79</sup> Schillaci O, Lagana B, Danieli R, Gentile R, Tubani L, Baratta L, Scopinaro F. Technetium-99m sestamibi SPECT detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with SLE. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 713-717.

<sup>80</sup> Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. SPECT dual isotope myocardial perfusion imaging in women with SLE. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheum* 2000; 27: 2372-2377.

<sup>81</sup> Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277

<sup>82</sup> Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

<sup>83</sup> Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus* 1999; 8: 632-637

<sup>84</sup> Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40

<sup>85</sup> The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 03-5233, 2003

<sup>86</sup> Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International Consensus Statement

---

on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11

<sup>87</sup> Szumilak B. Testy farmakologiczne zamiast wysiłku w badaniach perfuzji mięśnia sercowego. W „Tomografia emisyjna w kardiologii” A. Teresińska, wyd. Instytut Kardiologii w Warszawie 1994

<sup>88</sup> Laarman GJ, Brusckhe AVG, Verzulbergen FJ, Bal ET, van der Wall EE, Ascoop CA. Efficacy of intravenous dipyridamole with exercise in thallium-201 perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 1988; 9: 1206

<sup>89</sup> Taillefer R. Radiopharmaceuticals. Imaging protocols. W “Cardiac SPECT imaging” pod red. DePuey EG, Garcia EV, Berman DS. Lipincott Williams and Wilkins 2001;

<sup>90</sup> Segall GM, Davis MJ. Prone versus supine thallium myocardial SPECT: a method to decrease artifactual inferior wall defects. *J Nucl Med*. 1989;30:548-55.

<sup>91</sup> Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, DePuey EG, Pettigrew RI, Garcia EV. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. *J Nucl Med* 1999;40:650–9.

<sup>92</sup> Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Cohen I, Gerlach J, Kang X, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Transient ischemic dilation of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1818-25

<sup>93</sup> Berman D, Hayes SW, Germano G. Assessment of myocardial perfusion and viability with Technetium-99m perfusion agents. W: “Cardiac SPECT imaging” pod red. DePuey EG, Garcia EV, Berman DS. Lipincott Williams and Wilkins 2001

<sup>94</sup> Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-542

<sup>95</sup> Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905

<sup>96</sup> Teresińska A. Optymalizacja techniki SPECT dla badań perfuzji mięśnia sercowego z wykorzystaniem preparatu Tc-99m-MIBI. W „Tomografia emisyjna w kardiologii” A. Teresińska, wyd. Instytut Kardiologii w Warszawie 1994

<sup>97</sup> Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:639-47.

<sup>98</sup> Rydlewska-Sadowska W. Echokardiografia kliniczna. Biblioteka Instytutu Kardiologii, Warszawa 1991

<sup>99</sup> Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84

<sup>100</sup> Płazak W. Zastosowanie tkankowej echokardiografii dopplerowskiej do oceny czynności lewej komory u chorych po zabiegach rewaskularyzacyjnych. Praca doktorska. Collegium Medicum UJ, Kraków 2003

<sup>101</sup> Brandt JT., Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74:1185-90

- 
- <sup>102</sup> Harris EN, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GR . Anticardiolipin antibodies, detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211
- <sup>103</sup> Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV, Haines JE, Specht HD, Bennett RM, Kloster FE. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; 77: 286-292
- <sup>104</sup> Sella EMC, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3168-3175
- <sup>105</sup> Sekiya M, Okayama H, Suzuki M, Kobayashi T, Matsuoka H, Sumimoto T, Hamada M, Hiwada K. Acetylcholine-induced myocardial ischemia without epicardial coronary artery spasm: a possible vasospasm of small coronary arteries -- a case report. *Angiology* 1993; 44:811-5
- <sup>106</sup> Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-52
- <sup>107</sup> Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-43.
- <sup>108</sup> Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F Jr, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:292-7.
- <sup>109</sup> Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary artery disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
- <sup>110</sup> Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, Kuller LH. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 51-60
- <sup>111</sup> Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, Achenbach S, Manger B. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 846-850
- <sup>112</sup> Asherson RA, Khamashta MA, Baguley E, Oakley CM, Rowell NR, Hughes GR. Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in SLE and related disorders. *Q J Med* 1989; 73: 1103-15