

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 42 * Saplement 1 * 2012
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR

Prof. dr Nemanja Damjanov, predsednik,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica, generalni sekretar,
Dr Milica Basarić, pomoćnik sekretara,
Dr Nikola Gavrilov, pomoćnik sekretara,
Dr Ivica Jeremić, pomoćnik sekretara,
Dr Milica Đorđević, pomoćnik sekretara

Prof. dr Branislav Bobić,
Prof. dr Aleksandar Dimić,
Prof. dr Tatjana Ilić,
Dr Snežana Jovanović,
Dr Milijanka Lazarević,
Klin. ass. dr sci. med. dr Predrag Ostojić,
Prof. dr Nada Pilipović,
Ass. dr sci. med. Goran Radunović,
Prof. dr Dušan Stefanović,
Prof. dr Jelena Vojinović

NAUČNI ODBOR

Prof. dr Nada Pilipović, predsednik,
NS dr sci. med. dr Slobodan Branković,
Prof. dr Nemanja Damjanov,
Prof. dr Aleksandar Dimić,
Ass. dr Jovan Nedović,
Prof. dr Milan Petronijević,
Prof. dr Radmila Petrović,
Doc. dr Marija Radak-Perović
Ass. dr sci. med. dr Goran Radunović,
Prof. dr Dušan Stefanović,
VNS dr sci. med. dr Ljudmila Stojanović,
Prof. dr Roksanda Stojanović,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica,
Prof. dr Jelena Vojinović,
Prof. dr Nada Vujsinović-Stupar
Gordana Ristanović, teh. sekretar

DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE – SUBOTICA 2012. GODINE

Poštovane koleginice i kolege,

Tradicionalni godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije održava se ove godine u Subotici, lepom gradu uronjenom u mir panonske ravnice.

Subotica nam pruža odlične uslove za rad i druženje, razmenu stručnih i naučnih znanja i iskustva iz oblasti reumatologije i unapređenje naših sposobnosti u sprečavanju, otkrivanju i lečenju reumatskih bolesti.

Naši sastanci tradicionalno okupljaju specijaliste interne medicine, fizikalne medicine i rehabilitacije, pedijatrije, ortopedije, kao i imunologe, lekare opšte medicine i druge koji se bave reumatskim bolestima. Na ovogodišnjem Kongresu će vodeći svetski i domaći naučnici i stručnjaci, u okviru plenarnih predavanja, izneti najnovija iskustva i stavove o zanimljivim temama iz reumatologije. Odabrani originalni radovi, koji su prošli recenziju Naučnog odbora Kongresa, biće izneseni usmeno ili u vidu poster-a.

I ove godine su organizovane "kliničke radionice" u okviru kojih će priznati stručnjaci iz odgovarajućih oblasti izneti najsavremenija praktična klinička znanja i stavove o pojedinim reumatskim bolestima uz aktivnu razmenu iskustva sa učesnicima sastanka. Ovakav način razmene i unapređenja znanja je interaktivn i veoma cenjen među učesnicima Kongresa. Predstavićemo vam podatke iz registara pojedinih najvažnijih reumatskih bolesti i planove novih projekata i programa rada u oblasti reumatologije.

Pored obimnog stručnog programa, pažljivo je planirano i organizovano vreme za druženje i odmor.

Želim Vam prijatan boravak i uspešan rad.

Dobro došli!

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije

Prof. dr Nemanja Damjanov



SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA

PL 02 <i>Milan Petronijević</i> SINDROMI PREKLAPANJA U REUMATOLOGIJI	9
PL 03 <i>Marija Mostarica Stojković</i> FAKTOR NEKROZE TUMORA-ALFA U REUMATSKIM BOLESTIMA: PRIČA BEZ KRAJA	13
PL 04 <i>Mirjana Šefik Bukilica</i> ZNAČAJ IMUNOSEROLOŠKIH NALAZA ZA DIJAGNOZU I PROGNOZU SISTEMSKIH OBOLJENJA VEZIVNOG TKIVA	19
PL 07. <i>Dušanka Martinović</i> PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF RHEUMATIC DISEASES	23
PL 11. <i>Slobodan Branković</i> FIZIČKA AKTIVNOST BOLESNIKA SA HRONIČNIM ARTRITISOM	25
PL 12. <i>Roksanda Stojanović</i> TRUDNOĆA I REUMATSKE BOLESTI	31
PL 13. <i>Jelena Vojinović</i> JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS: KLINIČKA HETEROGENOST	33
KLINIČKA RADIONICA 1:	
<i>R. Petrović, D. Marčetić, M. Zlatanović</i> PUT DO PRAVILNOG IZBORA TERAPIJE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU	39
KLINIČKA RADIONICA 2:	
<i>G. Radunović, S. Prodanović, M. Basarić</i> TEHNIKA ARTROCENTEZE, INTRAARTIKULARNIH I PERIARTIKULARNIH INJEKCIJA	45
VODIČ ZA LEKARE:	
<i>S. Branković, A. Dimić, D. Stefanović, M. Petronijević, G. Radunović, K. Filipović</i> DIJAGNOZA I LEČENJE BOLESNIKA SA OSTEOARTROZOM-VODIČ ZA LEKARE	55

REGISTRI:

<i>N. Damjanov, A. Dimić, D. Stefanović, M. Lazarević, S. Jovanović, A. Stanković, S. Živojinović, J. Stojković</i>	
NACIONALNI REGISTAR ZA REUMATOIDNI ARTRITIS: Efikasnost lečenja biološkim lekovima u kliničkoj praksi	67
<i>M. Basarić, A. Nikolić Karadžov, I. Jeremić, T. Jović, S. Novković</i>	
NACIONALNI REGISTAR ZA OSTEOPOROZU	69
<i>Lj. Stojanović, A. Đoković, I. Elezović, N. Ilijevski, Ž. Miković, B. Pažin, N. Damjanov, V. Dopsaj, D. Popović Kuzmanović, N. Stanislavljević, D. Marislavljević</i>	
PROJEKAT: Multidisciplinarno istraživanje genetskih i stečenih abnormalnosti imunološkog odgovora za pojavu sistemskih manifestacija antifosfolipidnog sindroma /preliminarni izveštaj	71

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA**REUMATOIDNI ARTRITIS I DRUGI ARTRITISI**

US 01 - US 05	77
P 01- P 19	82

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

US 06	101
P 20 - P 33	102

METABOLIČKA OBOLJENJA KOSTIJU

US 07	117
P 34 – P 41	118

DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA

US 08	127
P 42 - P 47	129

KURS: ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE I LEČENJA HRONIČNIH ARTRITISA I OSTEOPOROZE*N. Damjanov, N. Vujsinović-Stupar, P.Ostojić*

REUMATOIDNI ARTRITIS - RANA DIJAGNOZA, PRAĆENJE, AKTIVNOSTI I TERAPIJA	137
---	-----

D. Stefanović, B. Knežević, G. Ristić

SPONDILOARTROPATIJE	146
----------------------------------	-----

N. Pilipović, A. Dimić, F. Gojković

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE I LEČENJA OSTEOPOROZE	151
--	-----

**PLENARNA
PREDAVANJA**

PL 02.

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

SINDROMI PREKLAPANJA U REUMATOLOGIJI

MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Dijagnoza sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) se zasniva na prepoznavanju i utvrđivanju prisustva različitih i brojnih kliničkih, bioloških, biohemijskih, imunoseroloških, radioloških i histopatoloških obeležja koji su međusobno povezani. Grupisanje najčešćih, manje ili više specifičnih karakteristika bolesti, na osnovu podataka iz velikih kliničkih serija bolesnika i na osnovu statističke značajnosti njihovog prisustva, dovelo je do pojave kriterijuma za klasifikaciju ovih bolesti koji omogućavaju da se sa visokom senzitivnošću i specifičnošću ukaže na određeno oboljenje iz grupe SBVT. Overlap sindromi (sindromi preklapanja) u reumatologiji predstavljaju autoimune bolesti vezivnog tkiva kod kojih bolesnik potpuno ili nepotpuno ispoljava simptome dve ili više sistemske bolesti. Zbog svoje imunogenetske, kliničke i serološke heterogenosti, overlap sindromi u reumatologiji predstavljaju jedan od najvećih dijagnostičkih i terapijskih izazova.*

Ključne reči: *Sindromi preklapanja, sistemske bolesti vezivnog tkiva*

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (sapl.1): 9-11

Uvod

Smatra se da oko 25% bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva pokazuje kliničke i/ili serološke odlike *overlap* sindroma [1]. Prema većini autora, postoje tri grupe oboljenja unutar *overlap* sindroma u reumatologiji: (1) „*overlap* sindromi u užem smislu“ kod kojih istovremeno kod istog bolesnika postoje ispunjeni klasifikacioni kriterijumi za dve ili više sistemskih bolesti, (2) mešovita bolest vezivnog tkiva (MCTD, *mixed connective tissue disease*, Sharp-ov sindrom), bolest polimorfne kliničke slike sa jasno definisanim klasifikacionim kriterijumima i (3) nediferentovana sistemska bolest vezivnog tkiva kod koje postoji polimorfizam kliničke slike bez ispunjenosti klasifikacionih kriterijuma ni za jednu sistemsku bolest [1]. *Overlap* sindromi nisu ekskluzivnost reumatologije. Česti su *overlap* sindromi i među autoimunim oboljenjima jetre, jedne ili više endokrinih žlezda, nervnog sistema. Česta je i udruženost SBVT sa organ-specifičnim autoimunskim bolestima.

***Overlap* sindromi u užem smislu**

Prema podacima iz literature, kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc), 4,3-5,2% ispunjava istovremeno i klasifikacione kriterijume za RA [2]. U većini slučajeva, kod SSc-RA *overlap* sindroma, SSc nastaje pre RA i tri puta češća je ograničena forma SSc u odnosu na difuznu formu [2]. Većina bolesnika ima artritis i intersticijalnu bolest pluća, a manji broj dismotilitet jednjaka, zahvat srca ili bubrega [2].

Kod bolesnika sa SSc-miozitis *overlap* sindromom, miozitis se obično ispoljava neposredno posle SSc [3]. Kod 20% bolesnika sa ovim *overlap* sindromom, miozitis se ispoljava pre SSc. Najčešće kliničke karakteristike su mialgije i miozitis udružene sa difuznom formom SSc, a u visokom procentu se javljaju Raynaud fenomen, digitalne ulceracije, poremećaj akta gutanja, intersticijalna bolest pluća, artritis uz anti-Scl-70 antitelima [1].

Sicca sindrom je čest u SSc (javlja se kod 68% bolesnika), ali svega oko 14% bolesnika sa SSc ispunjava kriterijume za Sjogren-ov sindrom (SS), jer se najčešće radi o fibrozi, a ne imunološki posredovanom oboljenju pljuvačnih žlezda [4]. Većina bolesnika sa SSc-SS *overlap* sindromom ima ograničenu formu SSc i artritis, ređe dismotilitet jednjaka, intersticijalnu bolest pluća i anti-centromerma antitela [3].

Overlap sindrom SSc-SLE je najredji *overlap* sindrom, ali bolest često ima težak klinički tok zbog višoke učestalosti poliserozitisa, bubrežne slabosti, hipertenzije, pankreatitisa, leukoencefalopatije [1].

Overlap sindrom RA-SLE (Rhupus) je retko oboljenje, očekivana prevalenca je 0,09% [5]. Kod 77% bolesnika sa RA/SLE *overlap* sindromom, RA je prva dijagnoza, a do ispoljavanja SLE dolazi prosečno posle 9,1 godina [5]. Kod bolesnika sa RA, SLE se ispoljava pod terapijom i uprkos remisijski ili niskoj aktivnosti RA, a kod manjeg broja tokom recidiva bolesti. Kod bolesnika kod kojih se najpre ispoljio SLE, RA se dijagnostikuje prosečno čak 15 godina posle SLE.

Udruženost SLE i miozitisa se viđa kod 4-16% bolesnika sa SLE [1]. Smatra se da se tok bolesti ne razlikuje od toka pojedinačnih oboljenja.

Kod bolesnika sa *overlap* sindromom SLE-SS, koji postoji kod 8-31% bolesnika sa SLE, kliničkom slikom dominiraju opšti simptomi, limfadenopatija i trombocitopenija, uz malu učestalost nefritisa. Klinička slika ovog *overlap* sindroma često je slična slici SLE kod starijih osoba [6].

Iako je učestalost *sicca* sindroma kod bolesnika sa RA 30-50%, samo 20-30% ispunjava istovremeno i kriterijume za SS. Diferencijalno-dijagnostički je važno razlikovati primarni Sjogren-ov sindrom sa vanžlezdanim, artikularnim manifestacijama od RA-SS *overlap* sindroma [6].

Mešovita sistemska bolest vezivnog tkiva (MCTD)

Retke epidemiološke studije procenjuju prevalencu MCTD od 2,7 slučajeva na 100 000 stanovnika [1]. Bolest se karakteriše kombinacijom simptoma i znakova koji se viđaju u SLE, SSc, miozitisima ili RA uz prisustvo visokog titra antitela prema uridinom bogatom U1 malom nukleusnom ribonukleoproteinu. Bolest prate kontroverze, vezane za postojanje najmanje četiri vrste priznatih klasifikacionih kriterijuma, polimorfne imunoserološke karakteristike bolesti, prognozu i evoluciju ove bolesti. Prema analizi Cappelli-ja i saradnika [7], posle osam godina praćenja, 57,9% i dalje ima dijagnozu MCTD, 17,3% ima dijagnozu SSc, 9,1% SLE, 2,5% RA, 11,5% nedovoljno definisanu sistemsku bolest vezivnog tkiva i 1,7% drugi *overlap* sindrom.

Nediferentovana sistemska bolest vezivnog tkiva (NDSBVT)

Nediferentovana sistemska bolest vezivnog tkiva obuhvata stanja kod kojih postoji polimorfizam kliničke slike i imunoseroloških obeležja pri čemu se ne zadovoljava minimum klasifikacionih kriterijuma za konkretnu sistemsku bolest [1]. Najčešće kliničke manifestacije su Raynaud fenomen, artritis i artralgije, serozitis, *sicca* sindrom, fotosenzitivnost, raš, simptomi od strane centralnog i perifernog nervnog sistema. Praćenjem ovih bolesnika tokom pet godina, 34% je razvilo definisanu sistemsku bolest: 13,1% RA, 6,8% SS, 4,2% SLE, 4,0% MCTD, 2,8% SSc, 3,3% vaskulitis i 0,5% miozitis, a kompletan oporavak i potpunu rezoluciju simptoma 12,3% bolesnika [8].

„Epitope spreading“ i „Shared autoimmunity“ - moguće poreklo *overlap* sindroma

Epitope spreading predstavlja razvoj autoimunske odgovore prema epitopima koji nisu primarni cilj imunske reakcije, a bez ukrštene reakcije [1]. Sekundarni epitop potiče sa istog molekula (*Intramolecular Epitope Spreading*) ili sa drugog proteina (*Intermolecular Epitope Spreading*). Vezivanje antitela prema samo jednoj komponenti neke intraćelijske strukture (splajsozoma, nukleozoma, proteozoma - „sakrivenih“ intraćelijskih struktura koje postaju autoantigeni ili procesom apopottske modifikacije ili procesom molekularne mimikrije) rezultira preuzimanjem celokupne partikule od strane antigen prezentujuće ćelije. U zavisnosti od polimorfizma HLA molekula, dolazi do

preinačenja imunskog odgovora i na druge komponente antiga i na taj način se tokom vremena menjaju imunski odgovor, pa i klinička slika. Koegzistencija dve autoimune bolesti može se delimično objasniti i interreakcijom nepoznatih spoljašnjih faktora i genetske predispozicije kroz koncept „Shared Autoimmunity“. Genski HLA i ne-HLA lokusi udruženi sa autoimunskim bolestima se „grupišu“ među srodnicima i eksprimiraju kod jedne osobe koja onda ima veću mogućnost kombinacije više bolest-specifičnih varijacija gena [1].

Terapija overlap sindroma

Overlap sindromi ne znače uvek i progresivniji i komplikovaniji tok bolesti. U odsustvu kontrolišanih studija, preporuke za lečenje *overlap* sindroma se zasnivaju na konvencionalnom lečenju SLE, miozitisa, SSc, RA. U empirijskom lečenju, osnov je definicija vodećih kliničkih manifestacija i njihovo lečenje uz izbegavanje potencijalnih neželjenih efekata lekova.

LITERATURA

1. Bennett RM. Overlap syndromes. U: Kelley's Textbook of Rheumatology. Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr (eds). Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2009, pp: 1381-400.
2. Szucs G, Szekanecz Z, Zilahi E, et al. Systemic sclerosis–rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology* 2007; 46: 989–93.
3. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma Overlap Syndrome. *IMAJ* 2011; 13: 14-20.
4. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, et al. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2406-9.
5. Orozco G, Eyre S, Hinks A. Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:463–8.
6. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(4): 246-55.
7. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, et al. “To be or not to be,” ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(4): 589-98.
8. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(3): 313-20.

S U M M A R Y

Clinic of rheumatology, Military Medical Academy, Belgrade

OVERLAP SYNDROMES IN RHEUMATOLOGY

MILAN PETRONIJEVIĆ

Diagnosis of connective tissue diseases (CTD) is based on the recognition and determination of different and numerous clinical, biological, immunoserological and morphological features which are connected each other. Grouping of most prevalent, more or less specific, characteristics of illnesses, based on the facts from large clinical studies and upon the statistical significance of their presence, established the set of classification criteria for CTD diagnosis with high sensitivity and specificity. *Overlap* syndromes in rheumatology are group of autoimmune CTD where patient completely or incompletely manifests symptoms of at least two CTD. Because of their immunogenetic, clinical and serological heterogeneity *overlap* syndromes are large diagnostic and therapeutic challenge in rheumatology.

Key words: Overlap Syndromes, connective tissue diseases

PL 03.

*Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu, Beograd,*

FAKTOR NEKROZE TUMORA-ALFA U REUMATSKIM BOLESTIMA: PRIČA BEZ KRAJA

MARIJA MOSTARICA-STOJKOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α) je citokin koji u fiziološkim uslovima on igra značajnu ulogu u imunskom odgovoru na infektivne agense, ali je takođe odgovoran za oštećenja u autoimunskim i hroničnim inflamatornim bolestima uključujući reumatske. TNF- α postoji u obliku transmembranskog molekula (tmTNF- α) i solubilnog proteina (sTNF- α). Oba oblika TNF- α imaju biološku aktivnost kao trimeri i ostvaruju je vezujući se za dva tpa receptora: TNFR1 (p55, CD120a) i TNFR2 (p75, CD120b), koji su eksprimirani na membranama velikog broja različitih ćelija. Vezivanjem za receptore TNF- α aktivije unutarćelijske signalne kaskade koje prenose informaciju od receptora do jedra. Svoje patogeno delovanje u reumatskim bolestima TNF- α ostvaruje aktivacijom više ćelijskih populacija stimulišući njihovu proliferaciju i produkciju brojnih citokina, drugih proinflamatornih medijatora i enzima koji dovode do destrukcije tkiva. Sistemskom delovanju TNF- α pripisuju se neki od pratećih metaboličkih poremećaja u reumatskim bolestima i bol koji ne zavisi od inflamacije. Na osnovu saznanja o ulozi TNF- α u reumatskim bolestima formulisana je nova terapijska strategija usmerena na inhibiciju TNF- α . Inhibitori TNF- α su monoklonska antitela protiv samog citokina (Infliximab, Adalimumab, Golimumab i Certolizumab) ili himerični molekul koji sadrži solubilni receptor TNFR2 (Etanercept). Iako su inhibitori TNF- α su radikalno promenili terapijski pristup reumatskim bolestima, kod nekih bolesnika oni ne ostvaruju povoljno dejstvo ili imaju štetne efekte kao što su infekcije, maligniteti, neurološke, hematološke i autoimunske bolesti, kao i pogoršanje srčane insuficijencije. Stoga buduća istraživanja treba da omoguće bolje poznavanje uloge TNF- α u reumatskim bolestima kako bi se izbegli neželjeni efekti anti-TNF- α terapije i definisali prediktivni pokazatelji povoljnog odgovora na ovu terapiju.

Ključne reči: Reumatske bolesti, faktor nekroze tumora alfa, inhibitori TNF- α

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 13-17

Uprkos razlikama u kliničkoj slici, histološkim lezijama i imunopatogenezi, reumatoidni artritis (RA), ankirozirajući spondilitis (AS), psorijazni artritis (PsA) i juvenilni idiopatski artritis (JIA) imaju kao zajedničku karakteristiku hroničnu inflamaciju koja nastaje usled delovanja brojnih proinflamatornih medijatora. Stoga je produkcija citokina od strane raznovrsnih ćelijskih populacija koje dospevaju iz cirkulacije, kao i rezidentnih ćelija tkiva zglobo centralni događaj u patogenezi ovih bolesti (1). Bez obzira na moguće razlike u pokretačima i inicijalnim dogadjajima u njihovoj patogenezi, u RA, AS, PsA i JIA faktor nekroze tumora-alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) igra važnu ulogu u nastanku oštećenja karakterističnih za ove bolesti (2-5).

TNF- α je multifunkcionalni citokin, prvi otkriven i najbolje proučeni član velike porodice membranskih i solubilnih, struktorno sličnih molekula (engl. *Tumor necrosis factor superfamily*, TNFSF). Pre skoro četiri decenije zapaženo je da endotoksin dat miševima dovodi do pojave proteina u serumu koji je izazivao hemoragičnu nekrozu nekih transplantiranih tumora (6). Od 1985. godine kada je objavljen prvi rad sa podacima o izolaciji i karakterizaciji humanog TNF- α (7) do

danasm su opisane mnogobrojne funkcije molekula koji pripadaju ovoj porodici. TNF- α i drugi članovi TNFSF igraju ulogu u imunskom odgovoru na infektivne agense, u ćelijskoj proliferaciji, diferencijaciji i apoptozi, ali i su isto tako značajni za procese tumorigeneze, odbacivanja kalema, i oštećenja u autoimunskim i hroničnim inflamatornim bolestima (revijski prikazano u 8).

TNF- α postoji u obliku transmembranskog molekula tip II (tmTNF- α), homotrimera molekulske mase od 78 kD i slolubilnog proteina u cirkulaciji (sTNF- α) koji nastaje delovanjem enzima TNF- α konvertaze (engl. *TNF- α converting enzyme*, TACE) na membransku formu ovog citokina. Solubilna forma TNF- α sastoji se takođe od tri monomera molekulske mase od po 17 kD. Oba oblika TNF- α imaju biološku aktivnost, ali među njima postoje značajne razlike. Obe forme TNF- α svoje biološke funkcije ostvaruju vezujući se za dva tpa strukturno sličnih, ali funkcionalno različitih receptora: TNFR1 (p55, CD120a) i TNFR2 (p75, CD120b), koji su eksprimirani na membranama velikog broja različitih ćelijskih tipova. Oni takođe pripadaju jednoj velikoj porodici receptora, tako da postoji više od 35 specifičnih parova ligand – receptor koji koji su od ključne važnosti za veliki broj bioloških procesa u ćelijama sisara. Ovi receptori su trimeri glikoproteina koji imaju karakteristike transmembranskih molekula tipa I. Proteolizom ekstraćelijskih domena ovih molekula nastaju solubilni fragmenti koji mogu da deluju kao prirodni TNF- α antagonisti, tako što vezuju raspoloživi citokin umesto membranskih receptora. Razlike između ova dva tipa receptora ogledaju se u ćelijskoj distribuciji, afinitetu kao i signalnim molekulima unutar ćelije. Dok je TNFR1 konstitutivno eksprimiran na svim ćelijama sa jedrom, ekspresija TNFR2 je inducibilna i ograničena uglavnom na ćelije endotela i hematopoetskog sistema. sTNF- α se prevashodno vezuje za TNFR1, dok se biološka svojstva tmTNF-a ostvaruju većim delom kroz interakciju sa TNFR2 (8). mTNF- α se ponaša ne samo kao ligand već i kao receptor, što leži u osnovi fenomena “reverzne signalizacije” koja rezultira bilo u apoptozi ili aktivaciji ćelije koja eksprimira ovu formu citokina (9). Vezivanjem TNF- α za receptore aktivisu se unutarćelijske signalne kaskade koje uključuju nuklearni faktor kapa B (NF- κ B) i mitogenom aktivirane protein kinaze i na taj način prenose informaciju od receptora do jeda.

Ćelijski izvori TNF- α su mnogobrojni, ali se glavnim smatraju ćelije imunskog sistema i to kako one koje pripadaju urodjenoj imunosti (makrofagi, dendritske ćelije, NK ćelije), tako i ćelije-nosioci adaptivne imunosti (T- i B-limfociti), u zavisnosti od prirode stimulusa. Tako ćelije mijeloidnog porekla produkuju TNF- α po prepoznavanju i vezivanju tzv. obrzaca stranog (engl. *Pathogen associated molecular pattern*, PAMP), a aktivacija T-limfocita specifičnim antigenima predstavlja uslov za produkciju ovog citokina. U nekim reumatskim bolestima TNF- α je eksprimiran i u sinovijskim fibroblastima i osteoblastima. Sinteza i količina raspoloživog TNF- α su precizno regulisani na nivou transkripcije i translacije gena kao i vezivanja za receptor (10).

TNF- α deluje autokrino, stimulišući sopstvenu produkciju, kao i parakrino, indukujući u susednim ćelijama stvaranje mnogobrojnih citokina i drugih proinflamatornih medijatora (8). Svoje patogeno delovanje u reumatskim bolestima TNF- α ostvaruje brojnim i raznovrsnim mehanizmima. On aktivise monocite koji potom produkuju citokine (IL-1, IL-6, hemokine), prostaglandine, kiseonične i azotne radikale (8). Za razliku od efektorskih Th1 i Th17 ćelija koje aktivise, on suprimira većinu populacija regulatornih T limfocita (11). TNF- α stimuliše ili indukuje *de novo* ekspresiju adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama i sinovijskim fibroblastima (12) i što uz povećanu produkciju hemokina za posledicu ima olakšanu infiltraciju ćelija u tkivo zahvaćeno inflamacijom. TNF- α stimuliše rast fibroblasta, podstiče angiogenezu i neovaskularizaciju i uključen je u diferencijaciju i sazrevanje osteoklasta, ćelija ključnih za destrukciju kosti u artritisima (13). Pod njegovim uticajem fibroblasti, osteoklasti i hondrociti oslobađaju matriksne proteinaze koje razaraju hrskavicu i kost (14, 15). Sistemskom delovanju TNF- α pripisuju se neki od pratećih metaboličkih poremećaja u reumatskim bolestima (16), a nedavno je dokazano da svojim dejstvom na CNS izaziva bol nezavisno od inflamacije (17).

Na osnovu saznanja o biološkom delovanju TNF- α , nalaza povećanih nivoa TNF-a u serumu i lokalno, u ciljnog tkiva obolelih od RA i PsA (2,3), kao i eksperimentalnim modelima koji su ned-

vosmisleno ukazivali na ulogu ovog citokina u nastanku različitih oblika artitisa (revijski prikazano u 18) u poslednjoj deceniji prošlog veka formulisana je nova strategija u terapiji pre svega RA, ali i drugih reumatskih bolesti (AS PsA i JIA), usmerena na inhibiciju TNF- α . Prvi inhibitori TNF- α su odobreni za kliničku primenu u terapiji reumatskih i drugih inflamatornih bolesti krajem poslednje decenije prošlog veka. Danas je registrovano pet takvih lekova koji blokadom TNF- α suprimiraju inflamaciju, osnovni uzrok trajnih oštećenja koštano-zglobnog sistema i onesposobljenosti bolesnika. Inhibitori TNF- α su radikalno promenili terapijski pristup ovim bolestima, prevodeći ga od ublažavanja tegoba u zaustavljanje progresije oštećenja. Istovremeno, terapijska efikasnost ovih lekova potvrđila je ulogu TNF- α u patogenezi reumatskih bolesti i omogućila bolje poznavanje mehanizama koji joj leže u osnovi (19).

Tabela 1.
Inhibitori TNF-a odobreni za terapiju reumatskih bolesti

Generičko ime	Sastav	Zaštićeno ime
Infliximab	himerično monoklonsko anti-TNF antitelo	Remicade
Adalimumab	humano monoklonsko anti-TNF antitelo	Humira
Golimumab	humano monoklonsko anti-TNF antitelo	Simponi
Certolizumab pegol	Fab fragment anti-TNF antitela+polietilen glikol	Cimzia
Etanercept	solubilni TNFR2 i Fc fragment IgG	Enbrel

Inhibitori TNF- α su monoklonska antitela protiv samog citokina (Infliximab, Adalimumab, Golimumab i Certolizumab) ili himerični molekul koji sadrži solubilni receptor TNFR2 (Etanercept) (Tabela 1). Svi do danas poznati inhibitori TNF- α imaju isti osnovni mehanizam dejstva koji se svodi na sprečavanje vezivanja ovog citokina za specifični receptor, čime je onemogućen prenos unutarćelijskih signala i dejstva TNF- α (20). Međutim, inhibitori TNF- α se razlikuju u fizikohemijskim i funkcionalnim svojstvima, što uključuje valencu, farmakokinetiku i antigenost, a takođe postoje i značajne razlike u kliničkoj efikasnosti kod različitih ljudi sa istom bolešću i u različitim bolestima.

Kod jednog broja bolesnika anti-TNF- α terapija mora da se prekine bilo zbog štetnih efekata ili zbog odsustva povoljnog delovanja. Glavna neželjena dejstva anti-TNF- α terapije su infekcije (tuberkuloza, listerioza, oportunističke infekcije izazvane gljivicama *Cryptococcus*, *Aspergillus* i *Pneumocystis*, reaktivacija hepatitisa izazvanog HBV i HCV), maligniteti (limfomi), autoimunski fenomeni (sindrom sličan lupusu), hematološke bolesti (pancitopenija, aplastična anemija), demijelinizacijske bolesti centralnog i perifernog nervnog sistema (multipla skleroza, Guillain-Barre sindrom, optički neuritis), pogoršanje srčane slabosti, kao i alergijske reakcije na dati inhibitor (revijski prikazano u 21). S druge strane, kod nekih bolesnika nema povoljnog terapijskog odgovora na TNF- α inhibitor od samog početka primene (primarni nonresponderi) ili se takvo stanje uspostavlja kasnije (sekundarni nonresponderi). S obzirom da su i drugi citokini, produkti T limfocita, makrofaga, fibroblasta, otkriveni lokalno i sistemski u obolelih od reumatskih bolesti (Firestein et al. 1990), kao i da je u nekim od njih dokazano prisustvo autoantitela, otvorena je mogućnost primene terapijskih sredstava usmerenih prema drugim medijatorima inflamacije (IL-1, IL-6 i IL-17) i autoreaktivnim limfocitima. Stoga je moguće da se u slučaju pojave neželjenih dejstava ili odsustva terapijskog efekta pored primene drugog anti-TNF- α antagonista pređe na drugi tip biološkog modifikatora

bolesti kao što je rituximab (anti-CD20 antitelo, deplecija B-ćelija), anakirna (antagonist IL-1receptora) abatacept (CTLA-4-Ig, inhibitor kostimulacije T-limfocita) ili od nedavno tocilizumab (anti-IL6 antitelo).

Uprkos relativno dugom periodu proučavanja TNF- α u reumatskim bolestima i velikom broju rezultata proisteklih iz takvih istraživanja brojna pitanja u vezi uloge TNF- α u reumatskim bolestima i njihove terapije inhibitorima TNF- α još uvek očekuju odgovore. Tako se još uvek ne zna kako objasniti različiti odgovor na anti- TNF- α terapiju kod ljudi, zašto se nekada povoljan odgovor gubi, kako u proširenoj paleti TNF- α inhibitora izabrati pravi za neku osobu i i određenu indikaciju, koji bi biomarkeri pomogli da se za svakog bolesnika odredi najpovoljniji tretman, kako izbeći ili smanjiti neželjena dejstva i štetne efekte. Dalja istraživanja treba da budu usmerena ka otkrivanju lekova koji će sprečiti štetna dejstva TNF- α uz očuvanu ulogu u odbrani od infektivnih agenasa i da definišu prediktivne pokazatelje povoljnog odgovora na ovu terapiju.

Napomena: Rad je realizovan u okviru projekta ON175038 Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije.

LITERATURA

1. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7 (6):429-42.
2. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The role of TNF- α and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun* 2000;3:188-99.
3. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Bröll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor- α and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997;24(3):518-23.
4. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(6 Suppl 28):S34-7.
5. Moore TL. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11(5):377-83.
6. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72 (9):3666-70.
7. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE et al. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985;260 (4):2345-54.
8. Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, Goltsev YV, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu Rev Immunol*. 1999;17: 331-67.
9. Rigby WF. Drug insight: different mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonists-passive-aggressive behavior? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(4):227-33.
10. Keystone EC, Ware CF. Tumor necrosis factor and anti-tumor necrosis factor therapies. *J Rheumatol Suppl*. 2010;85:27-39.
11. Chen X, Oppenheim JJ. Contrasting effects of TNF and anti-TNF on the activation of effector T cells and regulatory T cells in autoimmunity. *FEBS Lett* 2011;585(23):3611-8.
12. Chin JE, Winterrowd GE, Krzesicki RF, et al. Role of cytokines in inflammatory synovitis. The coordinate regulation of intercellular adhesion molecule 1 and HLA class I and class II antigens in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1990;33(12):1776-86.
13. Yao Z, Li P, Zhang Q, et al. Tumor necrosis factor-alpha increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through upregulation of c-Fms expression. *J Biol Chem* 2006;281(17):11846-55.
14. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 2006;11:529-43.
15. Karmakar S, Kay J, Gravallese EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(2):385-40.

16. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. Ann N Y Acad Sci 2010;1193:153-9.
17. Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(9):3731-6.
18. van Den Berg, WB. Lessons from animal models of arthritis over the past decade. Arthritis Res Ther 2009;11(5):250
19. Smolen J, S, Aletaha D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? Nat Rev Rheumatol 2012; 8(4):235-43.
20. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25(4):549-67.
21. Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: Current knowledge. Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (Suppl. 28):S152-S7.

S U M M A R Y

Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

**TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN RHEUMATIC DISEASES:
A NEVER-ENDING STORY**

MARIJA MOSTARICA STOJKOVIC

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is a pleiotropic cytokine produced by many cell types upon different stimuli and plays an important role in many different biological processes ranging from host defense against microbial infection to tissue injury in immune mediated diseases. TNF- α is expressed as membrane-bound protein (mTNF- α) or soluble TNF (sTNF) which is produced by the proteolytic cleavage of mTNF- α , both being bioactive in trimeric form. TNF- α induces a wide range of cellular responses by binding to the TNFR1- and TNFR2 receptors, which activate a number of intracellular signaling cascades. The pathogenic role of TNF in rheumatic diseases is based on its capacity to stimulate monocytes to produce proinflammatory mediators. It activates effector T cell, but inhibits majority of T regulatory cells. TNF- α also activates synovial fibroblasts and stimulates their proliferation. The appreciation of the importance of TNF- α in the pathogenesis of rheumatic diseases led to the development of anti-TNF- α therapy. Five TNF- α inhibitors have been approved for clinical use (monoclonal antibodies Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol and Etanercept, soluble TNFR2 coupled to Fc portion of IgG). Although these agents revolutionized treatment of several rheumatic diseases, they also may induce serious adverse effects such as infectious diseases, malignancies, autoimmune and hematological reactions, neurological disorders and worsening of congestive heart failure. Future investigations should focus on better understanding of the mechanisms of action of TNF- α antagonists in order to avoid adverse effects as well as on discovering new biomarkers for treatment efficacy.

Key words: rheumatic diseases, TNF- α , TNF- α inhibitors

PL 04.

Medicinski fakultet, Institut za reumatologiju, Beograd

ZNAČAJ IMUNSEROLOŠKIH NALAZA ZA DIJAGNOZU I PROGNOZU SISTEMSKIH OBOLJENJA VEZIVNOG TKIVA

MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

KRATAK SADRŽAJ: *Dijagnoza sistemskih oboljenja vezivnog tkiva se bazira na dobro uzetoj anamnezi i detaljnem objektivnom pregledu. Imunoserološki testovi ukoliko se ciljano traže i dobro interpretiraju, mogu biti od velikog značaja za potvrdu dijagnoze i odluku o daljem tretnanu bolesti. Osobe koje imaju samo pozitivna autoantitela moraju biti redovno praćene jer je pokazano da autoantitela mogu da prethode simptomima bolesti. Pozitivna ukupna ANA treba da budu tumačena u odgovarajućem kliničkom kontekstu i neophodno je odrediti njihovu bližu specifičnost. Serijsko određivanje autoantitela radi praćenja njihovog titra i koncentracije je retko korisno za procenu aktivnosti ili potvrdu pogoršanja bolesti.*

Ključne reči: autoantitela, sistemske bolesti vezivnog tkiva, diagnostika

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 19-22

Osnova za dijagnostiku sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) je dobro uzeta anamneza i detaljan klinički pregled. Laboratorijski testovi uzeti ciljano mogu biti korisni za potvrdu dijagnoze ili za isključivanje dijagnoze, posebno kod bolesnika sa malo kliničkih kriterijuma i samim tim malom verovatnoćom za bolest. Da bi odabrao odgovarajući test, lekar mora da poznaje tehniku testa, njegovu specifičnost i ograničenja.

Autoantitela od značaja za dijagnozu sistemskih oboljenja vezivnog tkiva

Ukupna i specifična antinukleusna antitela

Zlatni standard za određivanje ukupnih antinukleusnih antitela (ANA) je metod indirektne imunofluorencije (IIF) na HEp-2 ćelijskoj liniji (ćelije humanog epitelnog karcinoma larinks). Ovaj metod omogućava i detekciju autoantitela uperenih protiv citoplazmatskih antigena. Poznato je da su ANA upravljeni protiv nukleusnih, nukleolusnih ili perinukleusnih antigena, međutim treba imati u vidu da nisu svi autoantigeni striktno locirani u jednom odeljku ćelije jer njihova funkcija i relativna koncentracija u različitim odeljcima varira zavisno od fiziološkog stanja ćelije.

Korišćenje HEp-2 supstrata značajno je povećalo senzitivnost u detekciji ANA, što je neminovno dovelo do smanjenja specifičnosti testa. Pokazano je da 31.7% zdravih ima pozitivna ANA u titru 1:40, 13.3% u titru 1:80 i 5% u titru 1:160.

Pozitivan ANA test je udružen sa brojnim zapaljenskim reumatskim bolestima i uključen je u klasifikacione kriterijume za sistemski eritemski lupus (SEL), mešovitu bolest vezivnog tkiva (MBVT) i ranu sistemsku sklerozu (SS). Nedavno je predloženo da se pozitivan ANA test ponovo uključi u klasifikacione kriterijume za Sjogrenov sindrom (SjS). ANA mogu takođe biti korisna za dijagnozu brojnih nereumatskih autoimunskih bolesti kao što su autoimunski hepatitis, autoimunski tireoiditis i lekom-indukovani autoimunski sindromi.

Bolesnici sa autoimunskim poremećajima imaju značajno viši ANA titar ($\geq 1:160$) nego oni bez autoimunske etiologije. Samo pacijenti sa visokim titrom ($\geq 1:160$) treba da budu podvrgnuti da-

Ijem ispitivanju u pravcu autoimunske bolesti a ako su u pitanju deca ANA profil treba da bude rađen kod onih sa ANA titrom $\geq 1:640$ i/ili kod onih gde postoji visoka sumnja na SEL. Smatra se da su titrovi viši od 1:1280 kod dece visoko prediktivni za SEL.

Rezultati ANA testa obično osim titra sadrže i tip fluorescencije što je pokazatelj intraćelijskog targeta autoantitela. Na primer krupno mrljasti tip se detektuje ukoliko su prisutna anti-Sm i/ili anti-RNP antitela, homogeni u prisustvu antitela na ds-DNK i/ili histone itd.

U zavisnosti od prepostavljene dijagnoze kod ANA pozitivnih bolesnika određuju se specifična autoantitela upravljenja protiv dsDNA, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm, U1-RNP, TopoI/Scl70, Jo-1, hromatina, histona ili ribozomalnog P proteina. Enzimski imunoeseji (ELISA tehnika) dominiraju u rutinskoj laboratorijskoj praksi za određivanje specifičnih ANA ali imaju tendenciju da produkuju više lažno pozitivnih i stvarno nisko pozitivnih rezultata.

Ukoliko se metodom IIF detektuje centromerni tip fluorescencije dalja karakterizacija anticentromernih antitela nije neophodna, takođe metoda IIF omogućava i detekciju antitela na proliferišuće nukleusne antigene (PCNA) koja se sreću u oko 2% bolesnika sa SEL i smatraju se visoko specifičnim za ovo oboljenje (Tabela 1).

Tabela 1.
Specifična ANA od značaja za dijagnozu

Antgenska specifičnost	Učestalost	Specifičnost za bolest	Testovi za detekciju
SEL			
dsDNA	50-80%	Visoka	ELISA, IIF
Sm	15-20%	Visoka	ELISA, IB
Ribosomalni P protein	10%	Visoka	ELISA
PCNA	2%	Visoka	IIF
Sistemska skleroza			
TopoI/Scl70	15-25%	Visoka	ELISA, IB
Centromere	25%	Umerena	IIF
RNApolimerazaIII	20%	Visoka	ELISA
PM/Scl	5%	Visoka	ELISA, IB
Polimiozitis/dermatomiozitis			
Jo-1 (hist-tRNA)	20%	Visoka	ELISA, IB
Sjogrenov sindrom			
SS-A/Ro	70%	Niska	ELISA, IB
SS-B/La	40%	Umerena	ELISA, IB
Mešovita bolest vezivnog tkiva			
U1RNP	100%	Niska	ELISA, IB
Lekom indukovani SEL			
Histon	100%	Niska	ELISA

ELISA:enzimski imunoesej; IIF – indirektna imunofluorescencija; IB-imunoblot

Veoma je važno istaći da se metodom IIF ne mogu detektovati sva antitela udružena sa SBVT. Ukoliko bolesnici imaju samo pozitivna antitela na ribozomalni protein P u oko 50% slučajeva ANA IIF test može biti negativan. Takođe, izolovano pozitivna anti-Jo1 ili anti-SS-A/Ro antitela se ne detektuju uvek metodom IIF.

Reumatoidni faktor i antitela na citrulinisane peptide

Reumatoidni faktor (RF) i antitela na citrulinisane peptide (ACPA) su sastavni deo revidiranih klasifikacionih kriterijuma za reumatoidni artritis (RA). Učestalost obe grupe antitela u RA je slična, iznosi oko 70%. Smatra se da su ACPA mnogo specifičnija za RA, međutim mogu biti pozitivna u 10-20% drugih reumatskih bolesti i udružena su sa hroničnim artritisom ili Jaccoudovom artritisom u SEL. Pozitivan RF se sreće kod SjS, MBVT, mešovite krioglobulinemije, SEL, PM kao i kod nereumatskih bolesti kao što su hronične infekcije, zapaljenska obojenja i maligniteti. Samo 50% bolesnika sa ranim RA ima pozitivan RF, a oko 30% bolesnika nikad ne dobije RF.

Autoantitela od značaja za prognozu sistemskih oboljenja vezivnog tkiva

Anti-dsDNA su udružena sa težim oblikom SEL, uključujući zahvaćenost bubrega. Anti-Sm antitela su visoko specifična za SEL, ali nisu senzitivna (prisutna su oko 20% bolesnika sa SEL) i udružena su sa zahvaćenosti bubrega i lošijom prognozom. U pedijatrijskom SEL anti-La antitela su udružena sa tipom IV lupusnog nefritisa i bolestima CNS-a. Antiribozomalna P antitela su visoko specifična za lupus, iako su prisutna kod malog broja bolesnika. Udružena su sa psihozom, ali njihova prediktivna vrednost je kontroverzna.

Prisustvo anti-TopoI/Sc170 antitela je udruženo sa visokim rizikom za fibrozu pluća i difuzno zahvatanje kože kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Antifibrilarinska antitela prisutna kod oko 12% bolesnika sa SSc udružena su sa plućnom hipertenzijom, zahvatom mišića, tankog creva, bubrega i srca. Bolesnici sa PM/DM koji imaju anti-Jo1 antitela obično imaju artritise, intersticijsku bolest pluća i promene na koži šaka. Anti-Mi2 antitela obično su pokazatelj dobre prognoze u DM. Antitela na signalne proteine (anti-SRP) ukazuju na PM refraktaran na terapiju. Anti p-155 su novo-otkrivena antitela kod 30% dece i 20% odraslih sa dermatomiozitom. Udružena su sa Gotronovim papulama, ulceracijama i edemom. Većina ovih specifičnih autoantitela za SSc i DM/PM se rutinski ne određuju.

ACPA su koristan prognostički faktor jer pojava ovih antitela može da bude godinama pre početka RA i predstavlja marker buduće bolesti. Ova antitela ukazuju i na povećan rizik za progresivno oštećenje zglobova. Visok nivo RF je udružen sa prisustvom agresivnije bolesti, reumatoidnim čvoricima i drugim vanzglobnim manifestacijama.

Autoantitela od značaja za praćenje aktivnosti SBVT

Iako korisna za potvrdu dijagnoze ukupna ANA nisu korisna u praćenju aktivnosti bolesti. Anti-dsDNA antitela prate aktivnost SEL-a ali ne kod svih obolelih. Porast anti-dsDNK antitela obično prethodi pogoršanju SEL nekoliko nedelja. Visok titar je nađen kod lupusnog nefritisa i nivo ima tendenciju da raste i pada sa aktivnošću bolesti. Brojni eksperimentalni dokazi su pokazali direktnu vezu između anti-dsDNK antitela i nefritisa. Anti-Sm antitela mogu da ostanu povišena i u potpuno mirnoj fazi bolesti i smatra se da serijsko određivanje ovih antitela nema značaja.

Praćenje koncentracije RF nije koristan marker za procenu aktivnosti RA. Takođe nije pokazano da ACPA prate aktivnost bolesti.

LITERATURA

1. Meyer O. Evaluating inflammatory joint disease: How and when can autoantibodies help? *Joint Bone Spine* 2003;70:433-447.
 2. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: A practical review. *Southern Medical Journal* 2005;98:185-91.
 3. Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimm Rev* 2007;7:77-84.
 4. Bonačić-Nikolić B, Šefik-Bukilica M. Antinukleusna antitela: Dijagnostički značaj i interpretacija rezultata. U: Đukanović Lj urednik. Laboratorijske analize: Izbor i interpretacija. Beograd: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2007, 101-9.
 5. Satoh M, Vazquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody test in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2009;19:219:28.
 6. Kumar Y, Bhatia A, Walker Minz R. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagnostic pathology* 2009;4:1-10.
 7. Da Mota LMH, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol* 2009;28:1127-34.
 8. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:238-247.
 9. Fritzler MJ. Toward a new autoantibody diagnostic orthodoxy: understanding the bad, good and indifferent. *Autoimmun Highlights* 2012 in press. DOI 10.1007/s13317-012-0030-7.
 10. Wiik AS, Bizzaro N. Missing links in high quality diagnostics of inflammatory systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Highlights* 2012 in press. DOI 10.1007/s13317-012-0029-0
-

S U M M A R Y

Medical Faculty, Institute of Rheumatology, Belgrade

THE SIGNIFICANCE OF IMMUNOSEROLOGICAL FINDINGS FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

MIRJANA SEFIK BUKILICA

The diagnosis of a connective tissue disease remains a clinical one based on the history and physical examination. Properly applied and interpreted, immunoserological testing can be an important tool to support or confirm diagnosis and disease management strategies. Emerging evidence indicates that autoantibodies can antedate clinical symptoms and diagnosis. Therefore, follow-up of the positive individual must be carefully considered. ANA test result must be interpreted by the physician in the appropriate clinical context and confirmed by a more specific autoantibody test. Serial tests for autoantibodies to follow their titers as a measure of disease activity or flares are rarely helpful.

Key words: autoantibodies, connective tissue diseases, diagnostics

PL 07.

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital Split, Split, Croatia

PSYCHOSOCIAL ASPECT OF RHEUMATIC DISEASES

DUŠANKA MARTINOVIC KALITERNA

The connection between depression and rheumatic disease has been known for several decades. Some authors held that it was the depression that was the cause for the development of inflammatory rheumatic diseases. This can be partly accepted on the basis of today's insight about the cytokines although it is still unknown what the primary trigger is. More frequent manifestation of inflammatory rheumatic diseases showed up during the stressed situation and war time. The connection with hormones is intriguing too, especially when we know that women get affected more. We should not neglect the observation about the role of endorphins, serotonin and melatonin in the anxiety and depression connected to inflammatory rheumatic diseases.

Although rheumatic patients suffer twice as much from depression in comparison with general public, depression does not only contribute to the disease but also participates in the acceptance of the disease as well as in the attitude towards the healing of the disease and in the relationship of the ordinarius and the rheumatologist.

Structural and physiological damage in chronic rheumatic diseases reach their peak as time goes on, thus the estimation of the psychological status of the patient is very important so the patient can better accept his/her disease. Nowadays we are fully aware of the need for educational programs so that the patients can more easily adjust to the physiological and psychological changes.

Autoimmune diseases are very often accompanied with complex neuropsychiatric disorders which include multiplex factors including as for now rather unclear immunopathological mechanisms. Newer theories about depression as a systemic disease stress the importance of depression for the beginning, duration and the outcome of the treatment of autoimmune diseases. There are few studies that researched and compared the appearance of depression and anxiety in different autoimmune diseases. Most of the studies concentrated on the psychological reactions in systemic lupus (SLE), slightly fewer in rheumatic arthritis (RA) and the least researched are the patients suffering from systemic scleroderma (SSc). The reason for this is a small number of such patients but also the severity of the disease. As a rule the investigations showed neuropsychiatric changes (consequence of the organic damages), then psychological disturbances due to the disorder in adaptation. The most common psychological reactions are symptoms of anxiety and depression.

It is well known that the low socioeconomic status is correlated with a higher risk of the development of depressive symptoms in RA. Depression appears in more than 40% of RA patients and it has influence on the development and the expression of the disease. More than 50% of patients show changes in their social roles, divorces are more frequent, and in 75% of cases we notice the decrease of free activities. Such patients have to deal with pain, stiffness, fatigue, and physical constraints. The manner of acceptance of the disease influences how the pain is experienced. It also has influence on the family and social relationships while the permanent pain has influence on the psychological and social profile of the patients.

Psychological processes in SLE are much more complex since there might be changes in the brain in connection to vasculitis or vasculopathy due to coagulation disorder in antiphospholipid syndrome, associated also with the effect of glucocortical therapy. The presence of continuous pain is significantly reduced but, on the other hand, the feeling of infirmity, restriction and uncertainty is much more prominent.

With SSc patients where the disease has been investigated to a very small degree and the therapeutic possibilities are scanty, apart from continual pain and serious limitations (inability to swallow solids, mutilation of digits) much present is the fear of the outcome of the the disease.

There is proof that psychological damages are connected to the inflammatory events. It is connected to C-reactive protein (CRP), a nonspecific reactant of the inflammation syntetised in the liver and its precursory proinflammatory cytokines secreted from macrophage as IL6 and IL1. It is interesting that adipose tissue is a significant source of IL1, IL6 and also CRP. Moreover, leptin, a neurotransmitter created in fat cells regulates the expression of IL6 and promotes the release of CRP. It is speculated that adipose tissue and depression support constant but low level inflammation within hypersensitive hypothalamic pituitary adrenal axis ?!

Unquestionable is the connection of CRP, IL6 and depression and it seems likely that adipose tissue here has a complementary role. The influence of nutrition, alcohol and smoking should not be neglected in such psychological disorders. The effect of smoking is well known for the citrullination of peptides and thus smoking is involved in ethiopathogenesis of RA and the circle obviously widens, influencing the psychological disorders. Depression is present in women who have more frequent autoimmune diseases and the aging contributes to the inflammation as well as to depression. One should not neglect the influence of the medicaments: antiinflammatory (indomethacin, naproxen, sulfonamides), cardiovascular (hydralazine, methyldopa, propranolol, thiazides), psychotropic (benzodiazepines, neuroleptics) and finally hormones which all have influence on the psychological disorders.

At the University hospital Split we applied Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) on all 80 patients who suffered from systemic lupus, rheumatoid arthritis and scleroderma in order to research depression and anxiety. It is interesting that in all three groups we did not confirm the connection of depression with the duration of the disease or the gender although the depression was more prominent in SSc than RA and SLE patients. On the other hand, the anxiety was correlated with the duration of the disease and it is most prominent in SSc patients.

The results of our investigation confirmed the results of the previous studies about anxiety and depression but not to the expected degree. It is very likely that the negation of the disease is strongly stressed. Future investigation should establish the connection of adaptation with the personality features and the duration of the disease.

There has lately been an increase of rheumatic diseases and they not only limit vital and working activities but are also connected with other comorbidities and inevitable hospital care which surely has social and economic repercussions.

For the efficiency of treatment medical procedures are not sufficient. What is need is indispensable psychological judgments, and whenever necessary psychosocial help which is best realized via hospital associations, and the application of physical and psychological rehabilitation therapy.

Key words: Rheumatic disease, arthritis rheumatoidea, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, depression, anxiety

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 23-24

PL 11.

Institut za reumatologiju, Beograd

FIZIČKA AKTIVNOST BOLESNIKA SA HRONIČNIM ARTRITISOM

SLOBODAN BRANKOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: U svom hroničnom toku, arthritis može dovesti do značajnih oštećenja i deformacija zglobova što smanjuje kvalitet života obolelog. Preporučuju se kratkotrajni dnevni odmori a mirovanje zglobova može se postići postavljanjem zglobova u pravilan položaj često uz pomoć longeta. Hodanje je najbolja i najčešće preporučena fizička aktivnost bolesnika sa artritism. Lako trčanje, plivanje i vožnja bicikla su preporučeni sportovi a zabranjeni sportovi su: tenis, skvoš, boks, fudbal, skijanje - zbog mogućeg daljeg oštećenja zglobova. Vežbanjem se postiže povećanje obima pokreta u zglobovu, jačanje okolozglobne muskulature i poboljšanje opšte kondicije obolelog. Vežbe treba raditi u vreme kada prestane ukočenost zglobova i kada se smanji bol. Započeti lagano, pa postepeno povećavati broj ponavljanja vežbi i ukjučivati nove zglove i mišićne grupe.

Cilj obavljanja programiranih vežbi je da ih bolesnik nauči i nastavi redovno da ih obavlja kod kuće.

Ključne reči: Hronični arthritis, fizička aktivnost, vežbe

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 25-30

Uvod

Hronični arthritis, je zapaljensko oboljenje zglobova koje u svom toku dovodi do trajnih oštećenja zahvaćenih zglobova. Zapaljenje zglobova i njihova deformacija značajno oštećuje funkciju zglobova, dovodi do invaliditeta i smanjuje kvalitet života obolelog. Zbog ovoga je veoma važno da bolesnik poznaje prirodu bolesti koja je hronična i progresivna i dovodi do teških i trajnih oštećenja.

Pored lekova koji se moraju uredno uzimati, veoma je važno održati zglove u normalnom položaju, izbalansirati fizičku aktivnost i obavljati odgovarajuće vežbe koje će održati pokretljivost zglobova i snagu mišića.

Mirovanje ili aktivnost

Kada je zglob otečen, topao i bolan, odmor će smanjiti zapaljenje zgloba. Privremeno smanjivanje aktivnosti ne znači i prestanak fizičke aktivnosti i vežbanja.

Godinama se mislilo da će mirovanje zglobova sprečiti nastajanje deformiteta pa je savetovano bolesnicima da ne obavljaju fizičku aktivnost.

Danas se zna da umerena fizička aktivnost pomaže u smanjivanju zamora, jača mišiće i kosti, poboljšava fleksibilnost i izdržljivost i poboljšava stanje opšteg zdravlja.

Potrebno je naći najbolju kombinaciju odmora, aktivnosti i programa vežbi.

Odmor

Odmor smanjuje bol u zapaljenom zglobu ali preterano mirovanje dovodi do ukočenosti i smanjenja mišićne snage.

Odmor može biti opšti, kao ležanje u krevetu koji se preporučuje u toku dana u trajanju od 1 sata, 2 puta u toku dana i noću u trajanju od 8 sati. Kod akutizacije artritisa savetuje se odmaranje 10 minuta svaki sat u toku dana. Specifičan ili lokalni odmor odnosi se na oboleli zglob koji se drži u stanju mirovanja ili odmora. Lokalno mirovanje zglobova vrši se pravilnim pozicioniranjem zglobova a često se postiže uz pomoć longeta.

Pravilan položaj zglobova

Preporučuje se ležanje na ravnoj podlozi sa niskim i mekim uzglavljem u horizontalnom položaju sa rukama uz telo i potpuno ispravljenim kukovima i kolenima. Stopala treba da budu pod ugлом od 90 stepeni u odnosu na potkolenice.

Često se za postavljanje pravilnog položaja zglobova koriste longete.

Longete se najčešće primenjuju za ručne zglobove, šake i zglobove kolena.

Longete služe da održe pravilan položaj zgloba i mogu biti preventivne – da spreče deformaciju zgloba, korektivne – da koriguju već stvorenu deformaciju i radne – koje omogućavaju obavljanje nekih radnji uz stabilizaciju zgloba (najčešće za ručni zglob).

Longete za kolena služe da se postigne maksimalno ispravljanje zgloba kolena.

Longete se nose u toku odmora i noću, a skidaju se kada se rade vežbe.

Zaštita zglobova

Potrebno je voditi računa o pravilnom položaju zglobova i korišćenju zglobova na najbolji način sa što manjim opterećenjem. Npr: Koristiti jače i veće zglobove za nošenje stvari – nositi torbu na podlaktici ili sredini šake umesto prstima.

Kod oboljenja kukova i kolena treba ih rasteretiti koristeći pomagala za hod (štap, štakke ili hodalicu).

Savetuje se kontrola telesne težine u cilju rasterećenja zglobova nogu čime će se smanjiti rizik od težih oštećenja nosećih zglobova (kuk, koleno). Smanjen unos kalorija i vežbanje pomoći će u gubitku preterane telesne težine.

Fizičke aktivnosti

Bolesnici sa artritisom imaju izbor:

Jedni kažu: „Ja sam bolestan i ne mogu da uradim ništa“

Drugi kažu: „Ja imam artritis ali šta ja mogu da učinim da poboljšam svoj život što je moguće više“

Druge osobe će verovatno imati srećniji, ispunjeniji i duži život od prvih.

Vežbe su terapija koja osobe sa artritisom rade zbog sebe.

- Hodanje je najbolja i najčešće preporučena fizička aktivnost bolesnika sa artritisom. Dovodi do manjeg oštećenja i stresa na zglobove od trčanja. Hodanje pomaže da se održi pokretljivost zglobova uz jačanje mišićne snage. Započeti hodanje lagano i ubrzavati do komforne brzine – hodati do granice zamora i bola u zglobovima. Koristiti pomagala (štap ili štakke) uz pravilno određivanje dužine štapa i nošenje u suprotnoj ruci od bolnog kuka ili kolena. Hodalica se preporučuje bolesnicima koji hodaju veoma otežano i sporo. Pokazalo se da hodanje poboljšava san i smanjuje depresiju.

- Lako trčanje – koristi više energije od hodanja i čini telo jačim od hodanja. Treba ga uključiti tek posle dužeg primenjivanja bržeg hodanja od najmanje sat vremena dnevno tokom 6 nedelja. Preporučuje se bolesnicima bez artritisa na donjim ekstremitetima. Uvek nositi udobnu obuću sa mekim đonom.

- Plivanje – u toploj vodi korisno je za bolne i labave zglobove. Dovodi do relaksacije mišića i smanjenja bolova. Naročito je korisno

kod artritisa kukova i kolena. Ukoliko je voda hladnija treba uraditi par vežbi zagrevanja pre početka plivanja.

- Vožnja bicikla – je korisna za jačanje mišića donjih ekstremiteta ali se ne preporučuje kod artritisa kolena. Može se koristiti i sobni bicikl sa istim efektima. Započeti lagano okretanje pedala i ne dodavati veliko opterećenje da ne bi došlo do povrede skočnih zglobova.

- Zabranjeni sportovi su: tenis, skvoš, boks, fudbal, skijanje - zbog velikog opterećenja zglobova koji mogu da dovedu do daljeg oštećenja zglobova.

Vežbe

Vežbanjem se postiže povećanje obima pokreta u zglobu, jačanje okolozglobne muskulature i poboljšanje opšte kondicije obolelog.

Vežbanjem se smanjuju bolovi, povećava pokretljivost, smanjuje zamor i pomaže da bolesnici izgledaju i osećaju se bolje.

Tipovi vežbi:

- Izometrijske ili statičke vežbe (zatezanje mišića bez pravljenja pokreta u zglobu) služe za postizanje jačanja mišića bez opterećenja zglobova. Ove vežbe se brzo nauče i lako izvode i značajno oporavljaju mišićnu snagu, a ne dovode do oštećenja zglobova. Kako se pri ovom vežbanju zglobovi ne pokreću, one se mogu izvoditi i u slučaju postojanja zapaljenja i otoka zglobova.

- Izotoničke ili dinamičke vežbe su vežbe za povećanje obima pokreta zglobova koje se vrše bez dodatnog opterećenja težinom. Pokretanje zglobova se vrši do punog obima pokreta u zglobu sa naročitom pažnjom na krajnji obim pokreta koji se prvo gubi. Ove vežbe treba obavljati svakodnevno. Najbolje je obavljati ih iz položaja bez otpora tj. iz ležećeg položaja. Savetuje se poređenje obima pokreta sa zdravom stranom i pokušati da se obavi pun obim pokreta. Najčešće se radi 10 ponavljanja iste vežbe.

- Vežbe sa otporom ili dodatnim opterećenjem dovodi do značajnog jačanja muskulature i izvode se u fazama smirenog zapaljenja zglobova. Otpor se može postići elastičnom trakom, a opterećenje tegovima koji se stavljam na ekstremitete dodatno jača mišice. Opterećenje se dodaje postepeno, tek kada se sa prethodnim opterećenjem vežbanje izvodi lako i bez zamora.

Jaki mišići održavaju stabilnost zglobova i čine kretanje lakšim. Istezanje skraćenih mišića (natakleni mišić) pomaže u sprečavanju ukočenosti u savijenom položaju (kontrakture) kolena, a vežbe opružanja ručnog zglobova pomažu održavanje ovog zglobova i šake u funkcijском položaju. Ove vežbe treba obavljati svakodnevno ili svaki drugi dan.

- Aerobik vežbe (gde se bolesnik malo zadiše i lako oznoji) se savetuju za opštu kondiciju, jačanje mišića i bolje opšte stanje bolesnika. U toku aerobnih vežbi dolazi do ubrzanog rada srca. Maksimalna frekvencija srčanog rada u minuti, ne sme da bude veća od 220 manje bolesnikove godine. Znači osoba stara 50 godina treba da smanji nivo vežbi ako je srčani rad brži od 170 otkucaja u minuti. Truditi se da ne bude veći od 150 u min.

- Kondicione vežbe malog intenziteta su šetnje, vožnja stacionarnog bicikla, i vežbe u vodi (plivanje, hidrobik).

- Vežbanje u vodi – hidro kineziterapija preporučuje se za velike zglove zbog smanjenja opterećenja težinom tela koja se u vodi smanjuje 2 puta. Vežbe u vodi se naročito preporučuju kod dece i starih osoba. Ove vežbe se obavljaju u trajanju 10-20 minuta, najmanje 3 puta nedeljno.

Vežbe treba raditi u vreme kada prestane ukočenost zglobova i kada se smanji bol. Započeti lagano, pa postepeno povećavati broj ponavljanja vežbi i ukjučivati nove zglove i mišićne grupe. Svaki zglob treba pokrenuti u punom obimu najmanje jednom do dva puta u toku dana. Vežbe se mogu obavljati u ležećem, sedećem ili stojećem položaju.

Svaki bolesnik u bilo kom stanju artritisa može da uradi neki pokret ili vežbu.

Bol posle vežbanja može da traje do 2 sata. Ukoliko traje duže, pri sledećem vežbanju treba smanjiti nivo aktivnosti. Vežbanje treba prekinuti ukoliko se javi bol u grudima, jako ubrzano disanje ili muka u stomaku.

Primer vežbanja

Zagrevanje – lagana šetnja ili pokretanje zglobova.

Razgibavanje – trešenje ekstremiteta ili lagano okretanje u zglobovima

Istezanje – guranje ruku i nogu upolje što je moguće više

Jačanje – brzi hod ili plivanje

Hlađenje – lagano hodanje ili pokretanje

Pri vežbanju treba „*slušati svoje telo*“

- ne vežbajte kad ste umorni
- ne vežbajte zapaljene zglove, pokrećite ih nežno nekoliko puta u toku dana
- počnite lagano i vežbajte smireno
- dišite normalno tokom vežbanja
- udišite na nos, izdišite na usta
- prestanite ako vam se disanje i srčani rad značajno ubrzaju
- prestanite ako je vežbanje jako bolno
- menjajte položaj često: vežbajte sedeći, stojeći ili ležeći

Šta se dešava kad bolesnik ne vežba?

Mišići postaju manji, slabiji i brže se zamaraju. Gubi se potporna uloga na zglove koji postaju labavi i dolazi do daljeg oštećenja.

Bolesnici često drže bolne i upaljene zglove u savijenom položaju koji je za bolesnika konforniji i smanjuje bol, ali je uglavnom nepovoljan za zglove. Ako se ovi zglobovi ne ispravljaju dolazi do ukočenosti zglova u savijenom položaju – kontrakture.

Kako pomaže fizikalna i radna terapija:

- Fizikalna terapija i vežbe kojima terapeut obuči bolesnika služe za smanjenje bola i otoka zglobova, održavanje punog obima pokreta zglobova i održavanje mišićne snage i izdržljivosti. Na fizikalnoj terapiji mogu se dobiti razni vidovi fizičkih agenasa: toplota ili hladnoća i razni vidovi elektro terapije. Najvažniji deo je obuka bolesnika za vežbanje koje poboljšava pokretljivost, jača mišićnu snagu i opštu kondiciju i koje bolesnik treba redovno da obavlja kod kuće.

- Na radnoj terapiji ispituje se funkcionalna sposobnost bolesnika, pokretljivost, sposobnost za obavljanje kućnih aktivnosti i kakve su mogućnosti prepravki u stanu koje će olakšati obavljanje kućnih aktivnosti. Radni terapeut obučava bolesnika kako da štiti svoje zglove, pravi longete i pokazuje kako se postavljaju i upotrebljavaju, pravi pomagala za kućne aktivnosti, adaptirani pribor za jelo i higijenu i obučava o pravilnoj upotrebi ovoga pribora i obavljanju aktivnosti svakodnevnog života.

Treba obratiti pažnju na udobnu obuću sa posebnim ulošcima koji će sprečiti dalje deformacije stopala i stvaranje žuljeva i naboja. Ne retko je potrebno nošenje ortopedskih cipela.

LITERATURA

1. Pagnotta A, Baron M, Korner-Bitensky N. The effect of a static wrist orthosis on hand function in individuals with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 879-85
2. Ayling J, Marks R. Efficacy of paraffin wax baths for rheumatoid arthritic hands. *Physiotherapy* 2000; 86: 190-201.
3. Lyngberg KK, Ramsing BU, Nawrockie A et al. Safe and effective isokinetic knee extension training in rheumatoid arthritis. *Arch.Rheum* 1994; 37: 523-628.
4. Van den Ende CHM, Vliet Vlieland et al: Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis (Cochrane Review) In: The Cochrane Library Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
5. Finickh Al, Iversen M, Liang MH. The exercise prescription in rheumatoid arthritis: primum non nocere. *Arthritis Rheum* 2003;48:2393-5.
6. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(12):1726-1734
7. Baillet A, Payraud E, Niderprim VA, et al. A dynamic exercise programme to improve patients' disability in rheumatoid arthritis: a prospective randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2009;48(4):410-415.
8. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B, et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2007;57(6):943-952.
9. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4, article no. CD006853)
10. Matschke V, Murphy P, Lemmey AB, Maddison P, Thom JM. Skeletal muscle properties in rheumatoid arthritis patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010;42:2149-2155.
11. Plasqui G. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. *Physiology and Behavior*. 2008;94(2):270-275.
12. Law R-J, Breslin A, Oliver EJ, et al. Perceptions of the effects of exercise on joint health in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2010;49(12):2444-2451.
13. De Jong Z, Munneke M, Kroon HM, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(6):663-671.
14. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2009;30(2):147-158.
15. Karatepe AG, Gunaydin R, Turkmen G, Kaya T. Effects of home-based exercise program on the functional status and the quality of life in patients with rheumatoid arthritis: 1 year follow-up study. *Rheumatology International*. 2011;31:171-176.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ARTHRITIS

SLOBODAN BRANKOVIĆ

In its chronic course, arthritis can lead to considerable damage and deformity of the joints which reduces the quality of life of the patient. Recommended for short breaks and daily rest, and the inaction of joint can be achieved by placing the joint in proper position often with the help of splints. Walking is the best and most recommended physical activity of patients with arthritis. Easy running, swimming and cycling are recommended sports, a prohibited sports are tennis, squash, boxing, football, skiing - for possible further joint damage. Exercising achieve increasing range of motion in joints, strengthening muscles and improving general condition of the patient. Exercises should be done in time without stiffness and when pain reduced. Begin slowly and gradually increase the number of repetitions of exercises and include new joints and muscle groups. The aim of performing the programmed exercise is to teach the patient to continues to perform regularly at home.

Key words: Chronic arthritis, physical activity, exercises

PL 12.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,n.b.Institut za reumatologiju,Beograd

TRUDNOĆA I REUMATSKE BOLESTI

ROKSANDA STOJANOVIĆ

*Inaktivna bolest - dobar ishod trudnoće
opšte prihvaćen stav*

Da li mogu da zatrudnim i rodim dete? Da li će ono biti zdravo? Da li smem da nastavim sa uzimanjem lekova ili treba da ih prekinem zbog trudnoće? Da li će se moje stanje pogoršati u trudnoći ili posle porođaja? Da li ću moći da dojim bebu? Ova i mnoga druga pitanja postavljaju žene obolele od neke od zapaljenjskih reumatskih bolesti ((ZRB) posebno sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) koje imaju želju da rađaju prvo ili još dece. Ovu prirodnu želju za potomstvom poremetila im je bolest o kojoj su čule ili samo naslućuju da može da ih spreči u ostavrenju rađanja.

Odgovori na prva dva pitanja su potvrđni, ali do pre par decenija trudnoća bolesnica sa SBVT i ishod po majku i dete nisu bili ohrabrujući. Bolje poznavanje patogenetskih mehanizama u razvoju pojedinih SBVT, novija saznanja o ulozi hormona u imunom odgovoru, o značaju autoantitela u trudnoći, mestu citokina u inflamaciji i njihovoj ulozi u imunskim procesima doprineli su boljem sagledavanju uticaja koji reumatska bolest vrši na trudnoću, ali i delovanja trudnoće na tok reumatske bolesti.

Reumatolozi koji se bave zapaljenjskim reumatskim oboljenjima, naročito sistemskim bolestima vezivnog tkiva, imaju zadatku da odgovore na navedena i još mnoga pitanja koja sami postavljaju a odnose se na konkretnu bolesnicu i na njenu trudnoću i reumatsku bolest.

Kada se bolesnica interesuje o mogućnosti trudnoće odgovori reumatologa se odnose na pitanja: a. o kojoj se ZRB radi , b. u kom je stadijumu bolest, c.koji su organi zahvaćeni, d.koje lekove bolesnica koristi, d. da li ima neku pridruženu bolest.? Posle toga sledi priprema bolesnice za trudnoću što podrazumeva inaktivnu bolest i/ili uzmanje dozvoljenih lekova za blago aktivnu bolest. U ovakvim situacijama šanse da se trudnoća uspešno završi su veoma dobre, a takođe i da se uspešno kontroliše aktivnost bolesti posle porodjaja.

Medjutim, nepovoljnija je situacija kada dođe bolesnica sa ZRB već trudna, jer tada reumatolog pored svih već prethodno navedenih pitanja traži i odgovore koje može dobiti od ginekologa u vezi sa trajanjem trudnoće, stanjem ploda, potencijalnim opasnostima po trudnicu u vezi sa trudnoćom (preeklampsija na pr.). Saradnja sa akušerom je neophodna u vezi sa načinom porođaja, postporođajnim tokom osnovne bolesti i terapijom. Neophodna je saradnja sa neonatologom, naročito ako majka dobija glikokortikoidnu terapiju, ima visok titar autoantitela koja mogu da deluju nocivno na novorođenče, koristi lekove koji su kontraindikovani tokom laktacije. Postpartalno praćenje blesnica zadatku je kako ginekologa tako i reumatologa, posebno ako se radi o aktivnoj bolest koja može i da ugrozi život. Posebno je bitno praćenje u prvih šest meseci od porođaja, jer se kod većine bolesnica sa ZRB očekuje pogoršanje odn. aktiviranje osnovne bolest, a bolesnice tada okupirane svojom bebom manje vode računa o sopstvenom stanju.

U razmatranju trudnoće u reumatskim bolestima istraživanja su usmerena na: 1. uticaj reumatske bolesti na fertilitet, 2. uticaj RB na trudnoću, 3. uticaj trudnoće na RB, 4. ishod trudnoće u reumatskoj bolesti, 5. terapiju RB tokom trudnoće, 6. aktivnost RB posle porođaja, 7. terapiju u vreme i neposredno posle porođaja, 8. terapiju u postpartalnom periodu i tokom dojenja.

Poslednjih godina sa napretkom imunoloških istraživanja u patogenezi reumatskih bolesti i sve većom primenom bioloških lekova, nameće se potreba o saznanjima u vezi delovanja bioloških le-

kova na reproduktivnu sposobnost, moguće teratogeno delovanje na plod, uticaj ovih lekova na tok kako trudnoće tako i reumatske bolesti. O rezultatima delovanja bioloških lekova, retrospektivnim i sve više prospективnih studija o trudnoći u reumatskim bolestima, stavove o ispitivanjima tokom trudnoće, lekovima dozvoljenim ili zabranjenim tokom trudnoće i rezultate praćenja ishoda trudnoće bolesnica sa različitim ZRB biće posebno izloženo.

Navodi se novija literatura revijskog tipa koja pruža uvid u detalje različitih istraživanja.

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 31-32

LITERATURA

1. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology* 2008;47:iii38-iii41
2. Østensen M, KhamashtaM, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H. et al Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction . *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:209 (doi:10.1186/ar1957)
3. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Wilemsen SP, Hazes JM. Diseases activity of rheumatoid arthritis during pregnancy. Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1241-8.
4. Østensen M, Förger F, Villiger PM. Cytokines and Pregnancy in Rheumatic Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1069: 353–63.
5. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancy. *Rheumatology* 2008; 47:iii9-iii12.
6. Saar P, Hermann W, Müller-Ladner U. Connective tissue diseases and pregnancy. *Rheumatology* 2006;45. iii30-iii32.
7. Megan EB, Cowse MD. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best practice and Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24: 373-85.
8. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Research and Therapy*. 2011;13:206- 16.
9. Østensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJEM, Doria A et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2011; 50:657-64.
10. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*;47:iii28-iii31.

PL 13.

Klinika za dečije interne bolesti, Klinički Centar, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS: KLINIČKA HETEROGENOST

JELENA VOJNOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) nije bolest već heterogena grupa inflamatornih oboljenja sa različitom distribucijom među polovima, genetskom predispozicijom, kliničkim manifestacijama, tokom i prognozom bolesti. ILAR klasifikacija jasno definiše 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u toku prvih 6 meseci bolesti i prisutnih ekstraartikularnih manifestacija. Podela u 7 različitih podtipova tj. zasebnih entiteta omogućila je homogenizaciju fenotipskih karakteristika ali i istraživanje imuno-genetskih specifičnosti svakog od podtipova bolesti. Sa druge strane, ova podela omogućila je i razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritmova čime je značajno unapređen kvalitet lečenja i prognoza bolesnika.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, geneteika, imunska regulacija, terapija

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 33-36

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) nije bolest već heterogena grupa inflamatornih oboljenja sa različitom distribucijom među polovima, genetskom predispozicijom, kliničkim manifestacijama, tokom i prognozom bolesti. Upravo iz ovog razloga savremena ILAR klasifikacija [1] insistira na upotrebi naziva JIA umesto juvenilni hronični artritis. Naziv juvenilni hronični artritis potencira ranija gledišta da se radi o jednoj bolesti koju karakteriše pojava hroničnog artritisa u uzrastu pre 16-te godine života. Za razliku od ovoga, naziv JIA potencira idiopatski karakter (različite imuno-patogenetske mehanizme) ovih hroničnih oboljenja dece koja za zajedničku karakteristiku imaju pojavu artritisa u toku trajanja bolesti. ILAR klasifikacija jasno definiše 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u toku prvih 6 meseci bolesti i prisutnih ekstraartikularnih manifestacija. Podela u 7 različitih podtipova tj. zasebnih entiteta omogućila je homogenizaciju fenotipskih karakteristika ali i istraživanje imuno-genetskih specifičnosti svakog od podtipova bolesti. Sa druge strane, ova podela omogućila je i razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritmova čime je značajno unapređen kvalitet lečenja i prognoza bolesnika.

Genetska heterogenost

Jasna genetska uslovljenošć i povezanost sa pojavom JIA nije utvrđena ali istraživanja Hollenbach i sar. [2] na genima histokompatibilnosti dokazala su značaj povezanosti pojedinih HLA lokusa sa pojavom ili zaštitom od pojave JIA. Ovo istraživanje utvrdilo je značajniji uticaj HLA-DR od HLA-DQ lokusa na patogenezu bolesti, kao i povezanost sa uzrastom u kom se pojavljuje bolest ali i protektivni efekat prisustva nekih lokusa poput DRB1*1501 i DQA1*0602:DQB1*0102. Druga vrsta genetskih uticaja je prisustvo polimorfizama nukleotida gena (SNP-single nucleotide polymorphism). Tako je utvrđeno postojanje specifično različitih SNP udruženosti kod bolesnika sa oligoartikularnim i poliartikularnim podtipovima JIA. Treća vrsta genetskog uticaja je prisustvo ekspresije specifičnih gena u pojedinim podtipovima JIA. Dokazano je prisustvo različite ekspresije HLA gena između bolesnika kod kojih je oligoartikularni JIA počeo pre i posle 6-te godine života. Slično ovo-

me uočeno je prisustvo različite genske ekspresije u zavisnosti od uzrasta na početku bolesti i kod bolesnika sa RF negativnim poliartikularnim oblikom bolesti. Za razliku u sistemskom JIA ovakve razlike u zavisnosti od uzrasta bolesnika nisu uočene [3]. Interesantno je da raniji uzrast, nezavisno od budućeg kliničkog podtipa JIA, ima povećanu gensku ekspresiju gena koji utiču na funkciju B limfocita dok u starijim uzrastima dominiraju geni koji utiču na funkciju mijeloidnih ćelija.

Imunopatogenetska heterogenost

Veliki broj imunskih istraživanja dokazao je jasnu razliku u imunopatogenetskim mehanizmima nastanka sistemskog JIA i oligo ili poliartikularnih oblika bolesti. Naime, u nastanku oligo i poliartikularnih oblika JIA dominantnu ulogu igraju različite vrste poremećaja stečenog imunskog odgovora (autoimunski tip inflamacije) dok sistemski JIA pokreće poremećaj primarnog imunskog odgovora tj. radi se o dominantno autoinflamatornom poremećaju [4].

Oligo i poliartikularne forme JIA, slično RA u odraslim, nastaju kao posledica disregulacije imunskog odgovora, nakon primarnog delovanja agensa iz spoljašnje sredine, u kojoj dolazi do pre-dominacije Th1 tipa odgovora, supresije stvaranja Treg i povećane produkcije IL-17 u Th17 ćelijama. Tako je dokazano da u sinoviociti u ovim oblicima bolesti imaju smanjeno prisustvo CD4+CD25+Foxp3+Treg ćelija. Pored ovoga značajnu ulogu u progresiji destrukcije zglobova igra produkcija MMP3, agrekana i fibrilina, koji se ponašaju kao autoantigeni [5].

Sistemski JIA nastaje kao posledica nekontrolisane inflamatorne reakcije primarnog imunskog odgovora sa dokazanom ulogom genetskih polimorfizama gena koji kodiraju elemente inflamazoma, slično recidivnim febrilnim sindromima po tipu FMF ili TRAPS. Glavnu prozapaljensku ulogu ima konstantna visoka produkcija IL-1 i IL-6 te kao genetski determinisana autoinflamatorna bolest ovaj se oblik JIA treba smatrati pre sindromom nego jedinstvenom bolešću [6].

Heterogenost kliničke slike i terapijskog pristupa

Oligoartikularni JIA – Ovaj oblik bolesti javlja se kod skoro 50% obolelih i manifestuje se kao jasno definisana bolest koja se najčešće javlja do 6-te godine života, značajno češće kod devojčica, sa prisutnim asimetričnim artritisom, često pozitivnim ANA antitelima i specifičnim HLA haplotipom. Zbog ovih osobina ovaj se artritis često naziva i oligoartritisom malih devojčica. **Prošireni oligoartikularni JIA** – definije se kao posebna podtip bolesti obzirom da posle šest meseci trajanja bolesti dolazi do zahvata više od 4 zglobova. Po svom toku i broju zahvaćenih zglobova ovaj oblik JIA klinički se prezentuje kao poliartikularna bolest. Ipak obe ove grupe bolesnika imaju visok rizik za razvoj hroničnog iridocyclitisa i gubitka vida [7]. Otprilike 1/3 do 1/4 bolesnika odgovoriće na NSAIL, a ukoliko nema odgovora na NSAIL posle 4-6 nedelja ili ukoliko bolesnik razvija peryistentni artritis neophodno je dati intraartikularnu injekciju (obično, triamcinolon-heksacetonida) čime se postiže zadovoljavajući efekat kod većine bolesnika. Pacijente koji razviju prošireni oligo ili ne odgovore na ovu terapiju treba lečiti po algoritmu za poliartikularni JIA [8]. U slučaju pojave iridocyclitisa u terapiji je neophodno uvesti adalimumab, dok je primena etanercepta kontraindikovana.

Poliartikularni JIA – Po definiciji dijagnoza ovog kliničkog toka bolesti postavlja se ukoliko je u prvih šest meseci bolesti zahvaćeno 5 i više zglobova [1]. U okviru ovog tipa kliničke prezentacije jasno se izdvajaju dve podgrupe oboljenja: **poliartikularni RF negativni oblik** (zastupljen kod 20% bolesnika) i **poliartikularni RF pozitivni oblik** (zastupljen kod manje od 5% bolesnika) [7]. Oba oblika bolesti najčešće se javljaju kod devojčica u adolescenciji, a RF pozitivni oblik u potpunosti odgovara reumatoidnom artritisu odraslih, sa ranim početkom, i ima izrazito lošu prognozu. Ovi pacijenti imaju najlošiju prognozu i treba ih lečiti što ranije i što agresivnije po algoritmu lečenja sličnom reumatoidnom artritisu uključujući ranu primenu metotrexata i anti-TNF lekova kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom ili nepodnošljivišu na metotreksat [8].

Artrits sa entezitosom (ERA) – Za ovaj oblik JIA najčešće se viđa kod dečaka starijih od 6 godina kod kojih bolest obično počinje oligoartritisom i entezitisom. Postoji visoka udruženost sa prisustvom HLA B27 pozitivnosti, česta pojava uveitisa i inflamatorne bolesti creva, te bolest kasnije poprima oblik spondiloartropatija odraslih. Tokom oligoartikularne faze ovaj oblik JIA treba tretirati slično oligoartikularnom JIA sa NSAIL i IAS, ali ukoliko arthritis dobija perzistentni karakter ili postoje znaci velike aktivnosti bolesti neophodno je uvesti sulfasalazin kao bazični lek. Primena anti TNF lekova započinje se ukoliko se posle 3-6 meseci bazične terapije ne postigne efekat a posebno kod prisustva uveitisa [8].

Psorijazni artritis – Klinički se ovaj oblik JIA može prezentovati kao rana (često ANA pozitivna) oligoartikularna forma sa kasnjim poliartritisom ili kao arthritis sa entezitisima kada liči na spondiloartropatijske forme psorijaznog artritisa odraslih [7]. Važan dijagnostički kriterijum je pozitivna porodična anamneza i prisustvo daktilitisa ili specifičnih promena na noktima Sreće se kod 5-10% obolelih. Shodno ovome terapijski algoritam koji se primenjuje odgovara primarnoj kliničkoj prezentaciji te se kao bazični lekovi mogu koristiti metotreksat ili sulfasalazin a kod opsežnih kožnih promena sa intenzivnim poliartritisom odlični rezultati postižu se primenom anti-TNF lekova.

Sistemski JIA – Predstavlja relativno redak oblik bolesti od koga oboljeva 10-20% JIA bolesnika. Ovo je najređi ali najteži oblik JIA sa često neadekvatnim terapijskim odgovorom. Bolest se ponaša kao sindrom sa prisustvom temperature, tipičnog osipa, artritisa, limfadenopatije, serozitisa i hepato-splenomegalije. Po toku može biti monociklična, policiklična i perzistentna bolest. Ipak jasno se mogu razlikovati dve grupe bolesnika: jedna, obično uzrasta do 5 godina, sa dominantnim recidivnim febrilnostima i sistemskim manifestacijama uz odsustvo ili umereno prisustvo artritisa i druga, obično posle pete godine života, kod koje nakon prestanka sistemskih manifestacija dolazi do razvoja perzistentnog destruktivnog artritisa [7]. Iz ovog razloga i terapijski pristup je značajno različit. U prvom obliku ukoliko nakon primene NSAIL i kortikosteroida ne dođe do smirivanja inflamacije zbog pretećeg razvoja MAS neophodno je odmah započeti primenu blokatora IL-1 (anakinra) ili IL-6 (tocilizumab). Za razliku od ovoga, ukoliko se razvija prisustvo hroničnog artritisa neophodno je u terapiju uvesti methotreksat i anti TNF ili anti IL-6 lekove [8].

LITERATURA

- Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: secon revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
- Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age'at'onset effects. *Arthritis Rheum* 2010; 60:1781-91.
- Barnes MG, Groom AA, Thompson SD et al. Biological similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 Nov;62(11):3249-58.
- Yu-Tsan Lin et al. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Rev*. 2011; 10:482-89.
- Kamphius S et al. Novel self-epitopes derived from aggrecan, fibrillin, and matrix metalloproteinase-3 drive distinct autoreactive T-cell responses in juvenile idiopathic arthritis and in health. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R178.
- Masters SL, Simon A, Aksentiević I et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol* 2009; 27:621-68.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012. Epub ahead.
- Beukelman T et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res* 2011, 63(4):465-482

S U M M A R Y

Clinic for Pediatric Internal Diseases Clinical Center ,Medical Faculty University of Nis

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: CLINICAL HETEROGENEITY

JELENA VOJNOVIĆ

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is not a disease, but an exclusion diagnosis that encompasses all forms of arthritis that begin before the age of 16 years, persist more than 6 weeks and are of unknown origin. Consistent with clinical presentation and characteristics it has been classified, by ILAR criteria, in 7 subtypes that have provided phenotype homogeneity for better understanding of genetic and immuno-pathogenetic background as well as improvement in diagnosis and treatment approach.

Key word: juvenile idiopathic arthritis, genetics, immunoregulation, treatment

KLINIČKE RADIONICE

KLINIČKA RADIONICA 1.*Institut za reumatologiju, Beograd***PUT DO PRAVILNOG IZBORA TERAPIJE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU**

RADMILA PETROVIĆ, DANIJEL MARČETIĆ, MAJA ZLATANOVIĆ

UPITNICI ZA PROCENU AKTIVNOSTI SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

DANIJEL MARČETIĆ

Sistemski eritemski lupus (SLE) je multisistemska bolest sa raznolikom kliničkom slikom, laboratorijskim i imunoserološkim pokazateljima, pa je procena stepena aktivnosti bolesti složen zadatak. Iz tog razloga osmišljeni su različiti testovi od kojih svaki ima određene prednosti i mane, te se u ozbiljnim naučnim istraživanjima i kliničkim studijama za pravilnu procenu aktivnosti SLE mogu koristiti i dva ili više njih.

Jedan od jednostavnijih pokazatelja je ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), koji se sastoji od 12 grupa izabranih manifestacija SEL (opšte pojave, zglobne i mukokutane pojave, miozitis, perikarditis, crevne, plućne, neuropsihijatrijske i bubrežne manifestacije, hematološke pojave, ubrzana sedimentacija, hipokomplementemija). Svaka od manifestacija nosi najmanje 0,5 a najviše 2 poena. Skorovanjem varijabli dobija se numerička vrednost od 0 do 10 koja služi za procenu aktivnosti (evolutivnosti) SEL, pri čemu je SLE aktivniji što je ova vrednost veća. ECLAM indeks za procenu aktivnosti SLE osmišljen je 1992. godine od strane Evropske studijske grupe, analizom simptoma i laboratorijskih pokazatelja 704 pacijenta sa SLE. Ovaj indeks aktivnosti koristi se ravnopravno sa drugim, najšire korišćenim pokazateljima aktivnosti SLE - British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) i Lupus Activity Index (LAI). Validnost, pouzdanost i senzitivnost na promene ovih indeksa potvrđena je od strane više autora (1-5).

U široj upotrebi za procenu aktivnosti SLE su upitnici SELENA SLEDAI i SLEDAI 2K. Oba se mogu koristiti za merenje aktivnosti bolesti u poslednjih 10 dana (originalni SLEDAI) ili tokom poslednjeg meseca (28 dana), što se obično koristi u kliničkim studijama kada su posete belesnika jedanputa mesečno.

U ovim testovima pacijentu se dodeljuju poeni na osnovu težine manifestacija SLE, koje su razvrstane u 24 kategorije, sve po precizno datim kriterijuma za potvrdu svake dijagnoze. Shodno tome, 8 bodova „nose“ epi-napad, psihozu, organski moždani sindrom, poremećaj vida, kranijalnih nerava, lupusne glavobolje, CVI i vaskulitis; 4 boda nose arthritis, miozitis, urinarni cilindri, hematurija, proteinurija, piurija; 2 boda „nose“ lupusna ospa, alopecija, mukozne ulceracije, pleuritis, perikarditis, snižen komplement, porast anti-dsDNA, a po 1 bod temperatura (neinfektivnog uzroka), trombocitopenija ($<100.000 / \text{mm}^3$) i leukocitopenija ($<3000/\text{mm}^3$). Na osnovu rezultata SELENA SLEDAI testa moguće je utvrditi da li postoji pogoršanje SLE („flare“). Pogoršanje može biti ozbiljno ako je razlika između dva merenja veća od 12, ili blago do umereno ako je ta razlika između 3 i 12 poena.

Osnovne razlike između ova dva srodnna testa su u sledećem: a) scleritis i episcleritis su uključeni u SELENA SLEDAI, a nisu u SLEDAI-2K; b) proteinurija se boduje po komplikovanim pravilima u SELENA SLEDAI i potrebna je prethodna lab. za poređenje razlike, a vrlo jednostavno u SLEDAI-2K, gde se proteinurija $> 500\text{mg}$ boduje kad god je prisutna, ako je rezultat osnovne bolesti; c) arthritis se boduje u SELENA SLEDAI samo ako su više od dva zgoba zahvaćena inflamaci-

jom, a u SLEDAI-2K, i kod dva i kod više zglobova. d) pleuritis i perikarditis zahtevaju objektivnu potvrdu u SLEDAI-2K, dok ona nije obavezna u SELENA SLEDAI. „Hibridni“ SLEDAI test je varijanta koja koristi definiciju proteinurije iz SLEDAI-2K, a ostalo je identično sa SELENA SLEDAI (1,6). Zajedno se ovim testom često se koristi i lekareva procena aktivnosti SLE (Physicians Global Assessment, PGA) na osnovu vizuelne analogne skale od 100 mm, podeljene na tri dela jednakе ширине, a označene brojevima od 0 (početak skale, bez aktivnosti SLE) do 3 (kraj skale, visoka aktivnost SLE). Pogoršanje može biti ozbiljno ako je razlika između dva merenja veća od 2,5 ili blago do umereno ako je ta razlika između 1 i 2,5.

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) indeks razvijen je sredinom 80-tih i više puta osavremenjavan (1993, 2000, 2004.g.) i validovan od strane više autora (7-9). BILAG-2004 indeks uključuje 97 stavki (kliničkih znakova, simptoma, laboratorijskih pokazatelja) u okviru 9 sistema organa: konstitucionalni, mukokutani, neuropsihijatrijski, musculoskeletalni, kardiorespiratorni, gastrointestinalni, očni, bubrežni i hematološki. 97 simptoma se ocenjenju uzimajući u obzir njihovu ozbiljnost u poslednje 4 nedelje i u odnosu na njihovu promenu od prethodnog ispitivanja. Ukoliko simptom uopšte nije prisutan u poslednje 4 nedelje, ocenjuje se 0, ukoliko se popravlja, pa se može razmotriti i smanjenje terapije, ocenjuje se sa 1, ukoliko je iste težine - sa 2, ukoliko se pogoršava pa se može razmotriti i povećanje terapije, ocenjuje se sa 3, a ukoliko je potpuno nova manifestacija SLE, sa 4. BILAG indeks se kategorije velikim slovima abecede (A,B,C,D,E) za svaki od 9 sistema organa zavisno od težine oboljenja svakog sistema i lekareve „namere“ da pojača ili smanji intenzitet terapije tog bolesnika. **Nivo A** označava veoma aktivnu bolest tog sistema organa, koja zahteva lečenje imunisupresivima i/ili sa više od 20 mg/d prednizona. **Nivo B** označava umerenu aktivnost bolesti koja zahteva niže dože kortikosteroida, topikalne kortikosteroidne ili imunosupresantne preparate, antimalarike i nesteroidne antiinfiamatorne lekove (NSAIL). **Nivo C** označava blažu, stabilnu bolest, a **nivo D** odsustvo aktivnosti u sistemu organa koji je prethodno bio zahvaćen. **Nivo E** znači da nema ni sadašnje ni prethodne zahvaćenosti analiziranog organskog sistema. Prospektivne studije pokazuju da pojava novih BILAG A simptoma dobro koreliše sa namerom lekara da se pojača terapija i to kod 92% ispitanih (Gordon et al. 2003). Sve ocnjene manifestacije moraju biti smatrane posledicom aktivnosti SLE, a ne posledicom infekcije, toksičnosti lekova ili druge bolesti.

Drugi indeksi ređe su u upotrebi. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), i njegova modifikacija SLAM-R, ima 10 grupa podataka, uključujući i lab. analize i ukupno 31 stavku, od kojih svaka nosi određeni broj poena. Veća ukupna suma označava veću aktivnost bolesti. Lupus Activity Index (LAI) je sažeta mera sastavljena od vizuelne analogne skale (0-3) za 4 simptoma (umor, ospa, bolni zglobovi, serozitis) i 4 znaka (neurološki, bubežni, plućni i hematološki).

Kako nijedna mera samostalno ne može potpuno opisati aktivnost SLE kod svih bolesnika, potrebna je dobra lekarska procena, uzimajući u obzir sve moguće manifestacije SLE kao i rezultate lab. analiza, čime ćemo se približiti pravoj proceni aktivnosti SLE kod konkretnog bolesnika.

LITERATURA

1. G.K.W. Lam, M. Petri. Assessment of SLE. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S 120-S 132.
2. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Mar; 27 (3):664-70.
3. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3418
4. Brunner HL, Silverman ED, Bombardier S, Feldman BM: European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 335- 42
5. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Car-Rai P, Neri R, Bombardier S: The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 445-50.
6. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for

- lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:630-40.
7. Isenberg DA, Gordon C. From BILAG to BLIPS – disease activity assessment in lupus past, present and future. *Lupus* 2000; 9: 651-4.
 8. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum.* 2006; 3300-5.
 9. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J et al. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology* 2003; 42: 1372-9.

PROCENA OŠTEĆENJA ORGANA I UKUPNOG ZDRAVSTVENOG STANJA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

MAJA ZLATANOVIĆ

Dva najvažnija prognostička faktora kod bolesnika sa SLE su stepen kliničke aktivnosti i ukupni obim oštećenja organa. Postoji više instrumenata za merenje aktivnosti, dok je za procenu oštećenja danas opšte prihvaćen i zvanično u upotrebi kao validiranana mera SLICC indeks, predložen od strane SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), a potom prihvaćen od ACR (American College of Rheumatology) (1). Ovim indeksom se meri ireverzibilno oštećenje organa nastalom tokom celokupnog trajanja bolesti. Merenjem je obuhvaćeno 12 sistema organa, unutar kojih se vrši bodovanje za određena obeležja, a zatim se daje zbirna ocena čija maksimalna vrednost iznosi 47.

SLICC indeks nije u direktnoj korelaciji sa indeksima aktivnosti, odnosno aktivnost oboljenja ne utiče neposredno na njegovu vrednost, već je mera kumulativnog oštećenja organa koja su nastala od početka bolesti. Ovaj indeks može da detektuje nastala oštećenja organa, nezavisno od toga da li je bolest aktivna ili ne, evidentirajući rezultujuće oštećenje bilo da je nastalo samom aktivnošću bolesti koje vodi popuštanju organa (npr. bubrežna insuficijencija) ili da je posledica primenjene terapije (npr. avaskularna nekroza). Da bi se izbegla konfuzija i greške između aktivnosti i oštećenja, određeno obeležje koje se meri mora da bude prisutno najmanje tokom 6 meseci. Cilj ovakvog indeksiranja je da se postojaće promene kvalifikuju, ali one zbirno ne reflektuju stepen oštećenja niti su od neposrednog prognostičkog značaja za tok bolesti u ranim stadijumima. Međutim, kasnijim analizama jasno je pokazano da se tokom trajanja bolesti beleži porast ovog indeksa i da on može biti odraz efikasnosti primjenjenog terapijskog protokola. Njegovo praćenje u toku studija praćenja mortaliteta i morbiditeta bolesnika sa SLE je pokazalo njegovu povezanost i prediktivnu vrednost, zbog čega se svrstava u bitne prognostičke faktore u ukupnoj stratifikaciji bolesnika (2).

Postoje izvesni nedostaci u vezi sa SLICC indeksom koje treba istaći, a tiču se primenjivosti ovog indeksa kod obolele dece, zatim nedostatka senzitivnosti za procenu funkcijskog oštećenja pojedinih organa s obzirom da ne zahteva primenu savremenih dijagnostičkih metoda za rano otkrivanje oštećenja (ultrazvuk, spirometrija, kompjuterizovana tomografija...), kao i njegova osetljivost u proceni terapijske efikasnosti novih lekova s obzirom da zahteva dugoročno praćenje i ranu primenu da bi se efekat leka odrazil i kroz promenu u SLICC indeksu (3).

SLICC indeks prema preporukama EULARA-a bi trebalo u rutinskom praćenju bolesnika izračunati bar jedanput godišnje (4).

- Gladman D, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:363-69.

- Gladman D, et al. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus* 1999; 8: 632-37.

- Dayal NA, et al. The SLICC Damage Index: past, present and future. *Lupus* 2002; 11: 261-65.

- Mosca M, et al. EULAR recommendations for monitoring patients with SLE in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.

TERAPIJSKI VODIČ U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU

RADMILA PETROVIĆ

Varijabilna klinička slika sistemskog eritemskog lupusa (SEL) sa širokim spektrom kliničkih manifestacija i fluktuirajući klinički tok bolesti sa mogućim iznenadnim pogoršanjima koja zahvataju vitalno važne organe, otežavaju precizno formulisanje plana lečenja koji bi bio prihvatljiv za svakog pojedinačnog bolesnika. Cilj lečenja je postizanje remisije bolesti ili dobra kontrola bolesti, kako bi se zaustavio njen tok i sprečila oštećenja tkiva i organa, te obezbedila normalna funkcija i kvalitet života bolesnika.

Operativna grupa za sistemski lupus Evropske lige protiv reumatizma (EULAR) donela je 2008.g. preporuke za postupanje sa bolesnicima sa SEL, koje obuhvataju dijagnozu, terapiju i praćenje bolesnika, zasnovano na konsenzusu eksperata i dokazima iz kliničkih studija, prema metodologiji medicine zasnovane na dokazima (1). Pažljivo praćenje bolesnika osnovni je uslov za procenu ozbiljnosti bolesti, prognozu ishoda i pravilan izbor terapije.

Za definisanje stepena težine i prognozu bolesti posebnu pažnju trebalo bi obratiti na pojavu novih kliničkih znakova: ospa, artritis, serozitis, neurološke manifestacije i epilepsiju/psihozu, rutinske laboratorijske analize (kompletna krvna slika, serumski kreatinin, proteinurija i urinarni sediment) i imunološke testove (serumski C3, anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, antifosfolipidna i anti-RNP antitela). Potvrdu zahvata određenih organa obezbeđuju metode oslikavanja (npr. MR endokranijuma) i patohistološki nalazi (renalna biopsija).

U praćenju bolesnika obraća se pažnja na nove kliničke pojave (kao što su broj i tip kožnih lezija, artritis, serozitis i neurološke pojave), laboratorijske testove (krvna slika), imunološke testove (serumski C3/C4, anti-C1q, anti-dsDNA) i trebalo bi koristiti najmanje jedan validni indeks globalne lupusne aktivnosti.

Uočavanje, praćenje i lečenje komorbiditeta je veoma značajno u SEL, je ovi bolesnici imaju rizik za određene vrste komorbidnih stanja zbog same bolesti i/ili lekova, a najčešće su infekcije (urinarnog trakta i ostale), ateroskleroza, hipertenzija, dislipidemije, osteoporoza, avaskularna nekroza i maligniteti (limfomi).

Prema preporukama EULAR-a, a u skladu sa dosadašnjom kliničkom praksom, za lečenje SEL bez zahvata glavnih organa treba koristiti antimalarike i /ili glukokortikoide, kao i nesteroidne anti-inflamacijske lekove, ove poslednje u ograničenom vremenskom trajanju. Kod bolesnika koji nisu odgovorili zadovoljavajuće na ovu terapiju ili kod kojih se doze glukokortikoida ne mogu redukovati do nivoa prihvatljivog za hroničnu upotrebu, uvode se imunosupresivni lekovi, kao što su azatioprin, mikofenolat mofetil i metotreksat.

Navedenim EULAR-ovim preporukama posebno su obuhvaćeni dijagnoza, praćenje i lečenje neuropsihijatrijskog lupusa (NP-SEL), antifosfolipidnog sindroma i lupusnog nefritisa.

Primarni neuropsihijatrijski lupus obično se javlja u sklopu lupusne aktivnosti u drugim organima i posredovan je različitim patogenetskim mehanizmima, koji s jedne strane obuhvataju imunski posredovanu ekscitaciju /oštećenje/ smrt neurona ili demijelinizaciju, a s druge strane ishemisko oštećenje mozga ili nerava zbog mikroangiopatije, tromboze ili embolizacije, obično povezano s antifosfolipidnim antitelima. Različiti patogenetski mehanizmi sugerisu i različit terapijski pristup u NP-SEL. Preporuke iz 2008. godine detaljnije su razrađene i dopunjene 2010.godine posebnim preporukama za tretman SEL sa neuropsihijatrijskim manifestacijama (2). Glukokortikoidi i imunosupresivna terapija indikovani su za lečenje NP-SEL za koji se smatra da odražava inflamacijske procese, što se klinički ispoljava slikom optičkog neuritisa, transverznog mijelitisa, perifernom neuropatijom, referaktornim epileptičnim napadima, psihozom ili stanjem akutne konfuzije ili komom, u sklopu opšte lupusne aktivnosti. Indukciona terapija pulsom metilprednizolona (MP) i zatim mesečnim pulsevima ciklofosfamida pokazala se efikasnijom od terapije samo pulsevima MP u

teškim oblicima aktivnog NP-SEL (3). Antiagregaciona ili antikoagulantna terapija indikovane su kod manifestacija koje se povezuju sa patogenom ulogom antifosfolipidnih antitela, kao što su cerebrovaskularna bolest, epilepsija i horeja.

Lupusni nefritis (LN) je najučestalija ozbiljna manifestacija bolesti, pa je i njegovo lečenje bilo i ostalo najveći izazov za lekare. Najveći broj randomizovanih kliničkih studija u SEL bavi se poređenjem različitih lekova i terapijskih režima kod bolesnika sa lupusnim nefritisom. Sredinom osamdesetih godina prošlog veka dokazana je superiornost ciklofosfamida (CY) nad azatioprinom i/ili glukokortikoidima u lečenju LN i uspostavljen je model pulsne terapije visokim dozama CY intravenski jednom mesečno tokom šest meseci, kao indukcioni tretman, nakon čega sledi terapija održavanja putem davanja pulseva CY jednom u tri meseca, ukupno 2-3 godine (4). U randomizованoj kliničkoj studiji pokazana je slična efikasnost, a bolja podnošljivost režima malih pulsnih doza CY (500 mg 2x mesečno, intravenski) sa skraćenjem indukcione faze na 3 meseca i prelaskom na azatioprin u fazi terapije održavanja u odnosu na standardni režim visokih pulsnih doza Cy, a ishod bolesti je sličan i posle 10 godina praćenja bolesnika (5,6).

Ciklofosfamid, azatioprin predstavljaju standardne imunosupresivne lekove koji su u svim zemljama registrovani za lečenje SEL. Mikofenolat mofetil (MMF), noviji inhibitor sinteze purina, nije registrovan za lečenje lupusnog nefritisa u većini zemalja Evropske unije, pa ni u našoj zemlji, premda je jedno vreme bio dostupan našim bolesnicima, kod kojih je prethodno ispoljena neefikasnost ili toksičnost standardnih imunosupresivnih lekova. Brojne randomizovane kliničke studije pokazale su efikasnost MMF kako u indukcionoj terapiji, a naročito u terapiji održavanja efekta lečenja LN, gde je MMF superiorniji u odnosu na azatioprin (7).

Era biološke terapije nije mimošla ni istraživanja u SEL, koja su prevashodno usmerena na agense koji pogađaju B limfocite. Rituximab (anti-CD20 himerično monoklonko antitelo) pokazao se boljim u kliničkoj praksi u tretmanu bolesnika refraktarnih na standardne vidove lečenja, nego u randomizovanim kliničkim studijama. Belimumab je potpuno humanizovano monoklonko antitelo koje selektivno cilja i inhibiše biološku aktivnost solubilnog stimulatora B ćelija (BlyS), faktora rasta i diferencijacije B limfocita. Ovo je prvi lek koji je Američka agencija za hranu i lekove odobrila za lečenje bolesnika sa SEL u toku poslednjih 55 godina. U toku su brojna istraživanja sa drugima biološkim agensima koji blokiraju BlyS/BAFF put stimulacije B limfocita, kao i drugi vidovi ciljane imunosupresije (8).

EULAR i Evropska asocijacija za bubreg,dijalizu i transplantaciju nedavno su doneli preporuke za lečenje lupusnog nefritisa kod odraslih i kod dece (9). Imunosupresivnoj terapiji trebalo bi da prethodi renalna biopsija, a cilj terapije je kompletna remisija, što se definiše kao proteinurija manja od 0.5 g/24 h sa normalnom ili približno normalnom bubrežnom funkcijom. Hidroksihlorokvin se preporučuje svim bolesnicima sa LN. Preporučuje se da se lečenje bolesnika sa patohistološkim klasama III-IVa ili a/c (\pm V) započne primenom mikofenolata ili malih pulseva ciklofosfamida u kombinaciji sa glukokortikoidima. U težim slučajevima CY se može dati i u većim dozama, dok je AZA alternativa za blaže oblike bolesti. Kod čiste klase V LN sa proteinurijom nefrotskog ranga, kao inicijalni tretman preporučuje se mikofenolična kiselina kombinovana sa oralnim glukokortikoidima. Kod bolesnika koji pokazuju poboljšanje posle indukcione terapije, preporučuje se nastavak imunosupresivnog tretmana sa mikofenolatom ili azatioprinom najmanje još 3 godine. Ukoliko je terapija mikofenolatom ili ciklofosfamidom neefikasna, treba je zameniti drugim lekom ili primećiti rituksimab. Ne postoje dokazi koji bi upućivali na potrebu da se lečenje dece sa LN razlikuje u odnosu na odrasle osobe.

LITERATURA

1. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
2. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-2082.
3. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:620-625.
4. Austin HA, Klippel JH, Ballow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-619.
5. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Fon J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31.
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Güll A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):61-64.
7. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365 (20): 1886-1895.
8. Yildrim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in treatment of SLE. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):303-314.
9. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940 Published Online First 31 July 2012.

KLINIČKA RADIONICA 2.

Institut za reumatologiju, Beograd

TEHNIKA ARTROCENTEZE, INTRAARTIKULARNIH I PERIARTIKULARNIH INJEKCIJA

GORAN RADUNOVIĆ, SLAVICA PRODANOVIĆ, MILICA BASARIĆ

OSNOVNI PRINCIPI ARTROCENTEZE

MILICA BASARIĆ

Primena lekova u vidu injekcija sa pretežno lokalnim dejstvom postala je deo rutinskog načina lečenja bolesnika sa reumatskim oboljenjima. Glavna prednost injekcija je što dovodi do visoke koncentracije leka u tretiranom tkivu, bez značajnijeg sistemskog efekta, pa se samim tim postiže brz i snažan terapijski efekat. Pored toga, artrocenteza može doprineti ishodu lečenja zbog evakvacije patološkog sadržaja iz zahvaćenog zglobova ili nakon aspiracije sadržaja iz mekih tkiva (npr. burze), što može imati i veliki dijagnostički značaj.

Suspenzije lekova koje se daju injekcionim putem najčešće su kortikosterodi sa produženim dejstvom, ali i natrijum hijaluronat, anestetici, antibiotoci....

Primena injekcija lekova u reumatologiji podrazumeva:

- intraartikulane injekcije
- injekcije u meka tkiva (tetive, enteze, burze...)

INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA DAVANJE INJEKCIJA U ZGLOBOVE I MEKA TKIVA

Indikacije:

1. Zapaljenska reumatska oboljenja (reumatoidni artritis, kristalni sinovitisi, reaktivni artritis...)
2. Osteoartoza
3. Oboljenja mekih tkiva (periarthritis, entezopatije, burzitis, tenosinovitis, fasciitis...)

Kontraindikacije:

Apsolutne:

1. Infekcija zglobova i njegove okoline
2. Teško oštećenje zglobova ili mekih tkiva
3. Traumatski artritis, posebno nakon frakture zglobnog okrajka
4. Prisustvo opšte infekcije (sepsa)
5. Preosetljivost ili alergija na lekove za intraartikularno davanje (steroidi, viskosuplementi...)
6. Osteomijelitis

Relativne:

1. Akutna trauma
2. Poremećaj koagulacije, primena antikoagulativnih sredstava...
3. Hemartros
4. Psihotične ili snažne anksiozne reakcije
5. Prisustvo protetskog materijala u zglobu

6. Povišen krvni pritisak, dijabetes melitus, kao i istovremena oralna terapija steroidima (u slučaju primene kotikosteridne terapije)

POSTUPAK PRI INJICIRANJU

Postaviti bolesnika (npr. zglob) u najbolji mogući položaj za pristup i davanje injekcije. Za skoro svaki zgob postoji nekoliko različitih pristupa, ovom prilikom biće prikazani samo najpogodniji.

Dezinfekcija

Obavezan je strogo aseptički postupak. Mesto uboda i oko njega neophodno je pažljivo očistiti prvo sa 70% alkoholom spiralnim pokretima gaze, a potom ga dezinfikovati odgovarajućim aseptičkim sredstvom (rastvor povidon-jodida ili nekog drugog antiseptičkog sredstva). Lokalna anestezija (npr. lidokain) nije neophodna, ali se može koristiti u nekim slučajevima (npr. kod dece).

Instrumenti

Obavezna je primena sterilnih rukavica i maski za lekara, kao i špriceva i igala za jednokratnu upotrebu. Potrebno je uskladiti tip igle (dužinu i debljinu) u odnosu na strukturu koja se tretira.

Postupak posle injekcije

Posle izvršene injekcije leka i evakuacije igle stavlja se leukoplast preko mesta uboda. Bolesnika treba upozoriti da može da upražnjava normalne dnevne aktivnosti, ali bez prekomerne upotrebe tretirane regije.

INTRAARTIKULARNE INJEKCIJE

Tehnika i.a. injekcije relativno je jednostavna i lako i brzo se sprovodi. Međutim, zahteva dobro poznавање anatomije mišićno-skeletnog sistema, kao i topografske anatomije. Optimalno mesto injiciranja za svaki zglob određuje se izborom prostora iznad kojeg je sinovijska šupljina najbliža površini kože i sa najmanje velikih krvnih sudova i nerava. Da bi se postiglo optimalno delovanje leka važno je da se lek smesti u sinovijski prostor.

Nakon uvrđivanja mesta uboda i odgovarajuće sterilizacije, neophodno je sterilnom igлом za jednokratnu upotrebu brzo ući u sinovijski prostor. Aspiracijom nekoliko kapi sinovijske tečnosti potvrđuje se da se igla nalazi u zglobnoj šupljini. U koliko postoji zglobni izliv, radi se i artrocentza sinovijske tečnosti, koja se potom može dati na analizu (u koliko je to neophodno za postavljanje ili potvrđivanje dijagnoze). Zatim se kroz istu iglu ubrizgava suspenzija odgovarajućeg leka. Ubod igлом kroz napetu sinoviju u prisustvu zglobnog izliva obavlja se značajno lakše, nego kroz sinoviju u relaksiranom položaju ("suv zglob").

RAMENI ZGLOB

I. Prednji pristup (ventralni)

1. Orijentacione tačke: akromion, kokrakodni nastavak, glava humerusa, klavikula, prednji zglobni prostor.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik sedi, lakat je u blagoj fleksiji, nadlaktica je u lako spoljnoj rotaciji i abdukciji, podlaktica je poduprta.

II. Leđni pristup

1. Orijentacione tačke: akromion, spina skapule, glava humerusa, leđni zglobni postor.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik sedi, lakat je savijen, nadlaktica je u blagoj abdukciji i medijalnoj rotaciji, podlaktica je poduprta.

AKROMIOKLAVIKULARNI ZGLOB

Nakon palpacije zgloba injekcija se daje vrhom igle odozgo i spreda prema pozadi i dole između zglobnih površina.

LAKATNI ZGLOB

I. Leđni (dorzalni) pristup

1. Orientacione tačke: olekranon, lateralni epikondilus humerusa, medijalni epikondilus humerusa, olekranonska fosa.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik sedi, lakatni zglob je blago savijen, nadlaktica je u blagoj abdukciji i unutrašnjoj rotaciji, podlaktica je u pronaciji i oslonjena na podlogu.

II. Spoljašnji (lateralni) pristup

1. Orientacione tačke: olekranon, latrelni epikondilus humerusa, glava radijusa i lateralni zglobni prostor.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik sedi, lakatni zglob je savijen pod pravim uglom, nadlaktica je u blagoj abdukciji i unutrašnjoj rotaciji, podlaktica je u pronaciji i oslonjena na podlogu.

ZGLOB RUČJA

Dorzo-radijalni pristup

1. Orientacione tačke: stiloidni nasatvak radiusa, tetiva ekstenzora policisa longusa, tetiva ekstenzora indicisa i dorzalna fisura zgloba.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik sedi, podlaktica je poduprta, šaka je u fleksiji u palmarnom smeru i u blagoj ulnarnoj abdukciji.

ZGLOB KUKA

I. Prednji (ventralni) pristup

1. Orientacione tačke: prednja gornja spina ilijaka, pubična kost, gornja ivica sinfize, veliki trohanter i puls femoralne arterije.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik leži na leđima, koleno je u blagoj fleksiji, kuk je u abdukciji i spoljnoj rotaciji.

II. Bočni (lateralni) pristup

1. Orientacione tačke: veliki trohanter-vrh.

2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik leži na leđima, koleno je u blagoj fleksiji, kuk je u abdukciji i unutrašnjoj rotaciji.

SAKROILIJAČNI ZGLOBOVI

Bolesnik pri aplikaciji injekciji stoji lagano inkliniran ili leži potrbuške. Granice sakroilijačnih zglobova određuju se palpacijom koja počinje od kranijalne ivice zgloba prema kaudalnoj. Mesto davanja injekcije nalazi se u sredini linije koja spaja spinu ilijaku posterior i intraglutealnu brazdu.

KOLENO

I. Lateralni pristup

1. Orijentacione tačke: lateralna strana patele, laterani kondilusi
2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik leži na leđima, koleno je u maksimalnoj eksteziji

II. Prednji pristup na medijalnoj ili lateralnoj strani teteive kvadricepsa

1. Orijentacione tačke: donja ivica patele, medijalni i lateralni kondilus, tetiva kvadricepsa i prednji zglobni prostor.
2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik leži na leđima, stopalo je položeno ravno na podlogu, koleni zglob je u maksimalnoj fleksiji.

SKOČNI ZGLOB

I. Prednji -medijalni pristup

1. Orijentacione tačke: medijalni maleuolus, tetiva prednjeg tibialisa, anteromedijalni zglobni prostor.
2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik leži na leđima, koleno je savijeno, stopalo je položeno ravno na podlogu u umerenoj plantarnoj fleksiji).

II. Prednji -lateralni pristup

1. Orijentacione tačke: lateralni maleolus, tetiva ekstenzor digitorum longusa, lateralni zglobni prostor (art. talo-cruralis lateralis).
2. Položaj bolesnika i zglobova: bolesnik leži na leđima, koleno je u umerenoj fleksiji, stopalo je položeno ravno na podlogu, takođe u umerenoj planatarnoj fleksiji.

ZGLOBOVI PRSTIJU ŠAKA I STOPALA

Injiciranje u bilo koji interfalagealni zglob može da se izvrši sa lateralne ili medijalne strane. Cilj je da se uđe u kapsulu zgloba tako da lek može da difunduje kroz zglobnu šupljinu. Igla treba da prođe ispod tetine ekstenzora prstiju.

Prvi karpometakarpalni zglob palca predstavlja poseban problem, igla mora da bude dorzalno od tetine ekstenzor policis brevisa.

Za tarzalne zglobove pristup je isključivo sa dorzalne strane.

INJEKCIJE VOĐENE ULTRAZVUKOM U REUMATOLOGIJI

SLAVICA PRODANOVIĆ

Od vremena prve upotrebe ultrazvučnog pregleda u reumatologiji sedamdesetih godina prošlog veka, interesovanje kliničara za ovu savremenu dijagnostičku metodu neprestano raste, naročito u poslednjoj dekadi. Ultrazvukom vođene injekcije, važno su područje kliničke primene muskuloskeletalnog ultrazvuka (MSU). U praktičnom smislu, tehnika davanja injekcija uz vizualnu kontrolu ultrazvukom odnosi se na postupak aspiracije tečne kolekcije i/ili primene kortikosteroidne (ili druge) terapije u zglobni prostor, tetivni omotač ili okozglobno tkivo. Dobro je poznato da se kod pojedinih reumatskih bolesti definitivna dijagnoza postavlja tek nakon biopsije sinovije ili analize sinovijske tečnosti dobijene artrocentezom. Pored toga, kod hroničnih reumatskih bolesti, u uslovima egzacerbacije i izostanka efekta primene sistemске terapije na jednom ili manjem broju zglobova, lokalna intraartikularna primena glikokortikoida može biti od velike koristi za bolesnika. Sve to je nametnulo potrebu za razvojem što preciznijeg i bezbednijeg metoda koji bi se koristio u opisanim postupcima.

U kliničkoj praksi, intraartikularne injekcije ne zahtevaju obaveznu primenu vizuelizacionih tehnika sa ciljem kontrole postupka, naročito ako se radi o velikim zglobovima, kao što je koleno. Međutim, znatno je teže aplikovati injekcije u male zglove ili tetivne omotače, kao i u dublje postavljene zglove (kuk) isključivo na osnovu kliničkog pregleda tj. "iskustvene ili palpacione tehnike". Ovo je naročito od značaja pri aplikaciji imunosupresivne terapije ili terapije radioizotopima, kada je neophodno tačno pozicioniranje igle kako bi se izbegla paraartikularna primena koja bi mogla da dovede do nekroze ili resorpcije subkutanog tkiva. Ultrazvučnim metodom postiže se precizno pozicioniranje igle uz milimetarsku tačnost, što je od presudne važnosti u smanjenju neželjenih događaja.

U poređenju sa tradicionalnim načinom primene intraartikularnih injekcija (tzv. "tehnika na slepo"), ultrazvukom vođena aplikacija leka u zglob dokazano značajno češće dovodi do poboljšanja ranije ispoljenih kliničkih simptoma (1).

U randomizovanoj kliničkoj studiji 184 bolesnika sa različitim zapaljenskim reumatskim bolestima, oko 33% primenjenih intraartikularnih injekcija kortikosteroida kontrolisanih kliničkim pregledom, nije završilo u zglobnom prostoru i pored toga što su injekcije davali iskusni reumatologi. Sa druge strane, ultrazvukom vođene intraartikularne injekcije mnogo češće bivaju plasirane u sinovijski prostor, kod čak oko 83% slučajeva (2).

Studija Sibbita i sar. pokazala je da injekcije kortikosteroida primenjene uz vizualnu kontrolu ultrazvukom kod čak oko 81% bolesnika dovode do značajnog smanjenja simtoma. Autori su zaključili da je izbor pravog mesta za plasiranje igle u zglobni prostor ili tetivni omotač od presudnog značaja za efikasnost primenjene terapije (3).

Pored potvrđene terapijske efikasnosti, dijagnostička artrocentiza kontrolisana ultrazvukom takođe ima prednost u odnosu na „konvencionalne“ tehnike. Pokazano je da je "palpaciska" tehnika određivanja mesta aplikacije igle u zglobni prostor imala malu preciznost, čak i u slučajevima punkcije velikih zglobova, kao što je koleno. U studiji Raza i sar. kod bolesnika sa ranim zapaljenskim reumatskim bolestima, pozicija igle koja je bila vođena "palpacijom" završila je u sinovijskom prostoru samo u 59% slučajeva. Kada se primeni vizualna kontrola artrocentoze ultrazvukom, igla završava na žaljenom mestu u čak 96% slučajeva (4). Na sličan način, Balint i saradnici pokazali su da se primenom ultrazvuka značajno poboljšava uspeh aspiracije sinovijske tečnosti, (97% u odnosu 32% tehnikom na slepo) (5).

Ultrazvukom vođena intraartikularna aplikacija omogućava tačnu vizualizaciju i praćenje igle u realnom vremenu. Problem se može pojaviti kod gojaznih bolesnika i kod dublje postavljenih struktura (kuk, rame, koleno), kada je praćenje igle otežano zbog nemogućnosti postavljanja sonde pod odgovarajućim uglom u odnosu na putanju igle. Poboljšanje vizuelizacije igle postiže se tzv. Ijulja-

njem igle napred nazad kako bi se izazvalo pomeranje tkiva i pojava reverberacijskog artefakta ispod igle, koji omogućava pouzdano prepoznavanje igle (ali je ovaj efekat-artefakt manje ispoljen kada se upotrebe igle manjeg kalibra). Od koristi je i ubrizgavanje male količine anestetika u okolno tkivo ili primena Doppler tehnike kojom se može zapaziti pomeranje vrha igle. Prilikom puncije zglobova uz kontrolu ultrazvukom najbolji rezultati postižu se kada je moguće zadržati pravac igle pod uglom od 90° u odnosu na snop UZ zraka što je moguće duže i time omogućiti stalno praćenje igle. Povećanje ugla insonacije igle na vrednosti preko 90° značajno smanjuje vidljivost igle, čak i prilikom primene savremene matriksne ultrazvučne sonde.

Pre započinjanja postupka neophodno je izvršiti detaljan ultrazvučni pregled regiona od interesa, kako bi se što bolje sagledao patološki nalaz ili ciljna anatomska struktura, odredila putanja igle i izbegle anatomske strukture koje bi mogle biti oštećene (krvni sudovi, periferni nervi). Pored toga, predhodnim pregledom možemo otkriti eventualne kontraindikacije za primenu lokalne kortikostroidne terapije (celulitis, infekcija/apsces kože ili tumor).

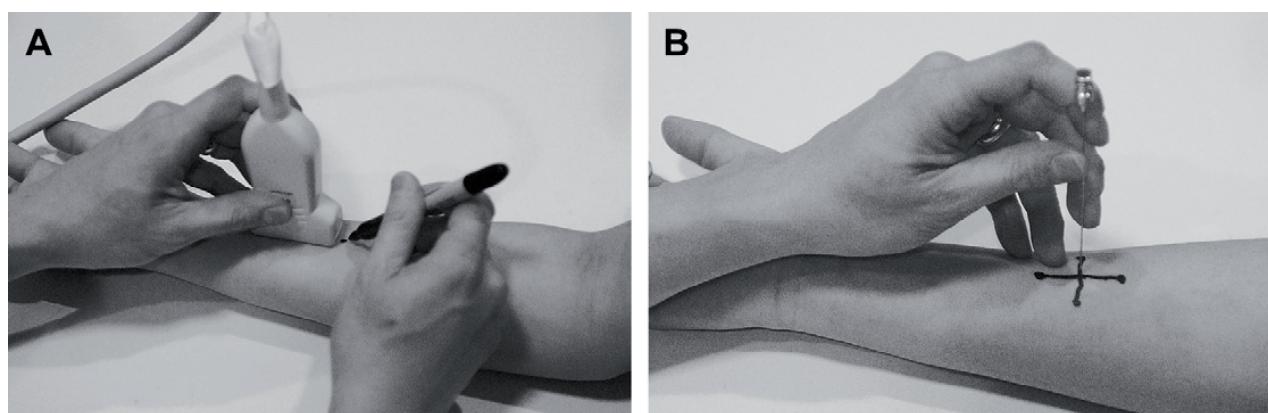
Izvođenje interventnog muskuloskeletalnog ultrazvuka vrši se u uslovima koji su najudobniji istovremeno za bolesnika i lekara. Vrlo je važno da se bolesniku predhodno detaljno objasni cilj i način izvođenja intervencije, kao i da mu se predoče eventualni neželjeni događaji koje se mogu pojavit i nakon nekoliko dana.

Izbor ultrazvučne sonde može biti od velike važnosti. U rutinskoj praksi najčešće se upotrebljava linearna sonda 7-12 MHz, (za površno postavljene strukture koristi se sonda veće frekvencije, a za dublje manje frekventna sonda). Nakon određivanja mesta aplikacije igle pristupa se postupku sterilizacije (korišćenjem standarnih postupaka), a potom se vrši izbor igle. Veličina igle zavisi od radnog zadatka ili očekivane prirode tečnosti koja se aspirira (gnojna kolekcija i mukoidni sadržaj iz ganglionova najčešće zahtevaju primenu duže igle većeg kalibra – najmanje 1 mm debljine). Pri intraartikularnoj injekciji u koksofemoralni zglob preporučuje se spinalna igla dužine 7 do 10 cm i debljine 0,9 mm. Nakon toga pristupa se postupku davanja injekcije uz uz kontrolu ultrazvukom, obavezno uz upotrebu sterilnih rukavica i zaštitne maske.

U kliničkoj praksi najčešće se koriste 2 tehnike:

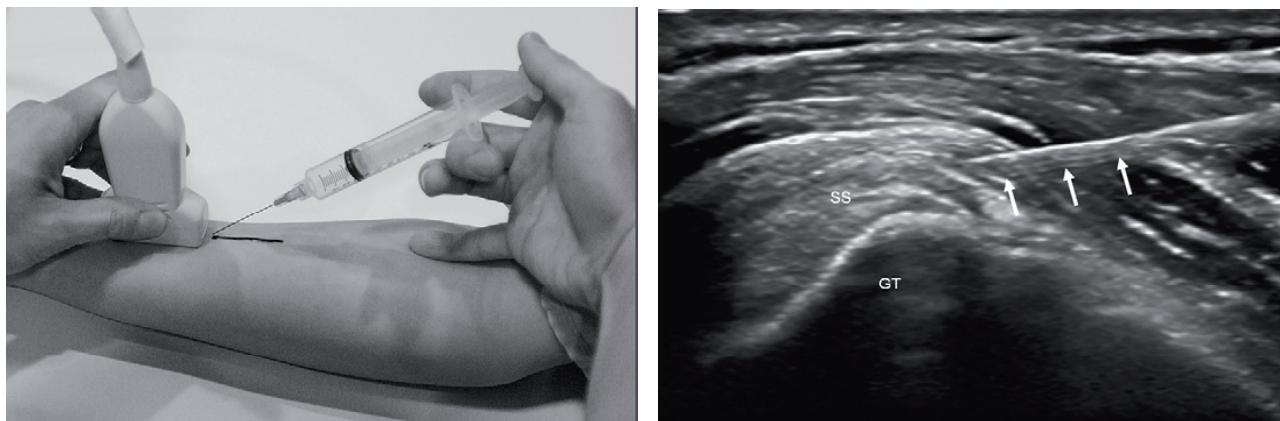
1. indirektna tehnika i
2. tehnika u "realnom vremenu".

1. Pri izvođenju indirektne tehnike ultrazvučni pregled koristimo samo radi precizne vizualizacije struktura u regionu od interesa. Pri transverzalnom i longitudinalnom položaju sonde, koja se postavlja neposredno iznad željenog mesta, odredimo poziciju patološkog sadržaja, koja se zatim obeleži vodootpornim markerom, a potom se izmeri i željena dubina za plasiranje igle. Nakon sterilizacije površine, iglu vodimo kroz centar obeležene površine do prethodno određene dubine, (sl.A i B).



2. Tehnika u "realnom vremenu" obezbeđuje stalnu kontrolu putanje igle i preciznu aplikaciju leka. Igla se uvek plasira na bezbednom rastojanju od sonde, na predhodno sterilisanu površinu,

korišćenjem lateralnog ili paralelnog pristupa u odnosu na položaj sonde. Pri lateralnom pristupu, igla se pri ultrazvučnom snimanju vidi kao hiperehogena tačka, a pri paralelnom položaju igla se obično može pratiti celom svojom dužinom (sl. C)



Sl.C. Paralelni pristup igle u odnosu na UZ sondu

U toku davanja leka treba uvek imati u vidu da nekorektno plasirana igla ili kortikostroidna injekcija može prouzrokovati postinjekpcioni bol, kristalni sinovitis, hemartrozu ili sekundarnu infekciju zglobova. Ultrazvučnom kontrolom obezbeđujemo tačnu, brzu i bezbednu primenu leka u zglobni prostor ili tetivni omotač bez izlaganja bolesnika štetnom jonizujućem zračenju. Pored toga, ovim metodom moguće je precizno identifikovati normalne anatomske strukture (nerve ili krvne sudove) koje mogu biti oštećene prilikom intervencije, što je velika prednost u odnosu na starije metode kontrole putanje igle (fluoroskopija) (6).

LITERATURA

1. Estrach C, Thompson RN. Why aren't we all doing ultrasound? *Rheumatology* 2009; 48 (9): 1019-1020.
2. Cunningham J, Marchal N, Hide G et al. A randomized double-blind, controlled study of ultrasound guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (7): 1862-1869.
3. Sibbitt WL, Band PA, Chavez-Chang NR et al. A randomized, controlled trial of the cost-effectiveness of ultrasound guided intraarticular injection of inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2010; 38 (2): 252-263.
4. Raza K, Lee CY, Pilling D et al. Ultrasound guidance allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2003; 42 (8): 976-979.
5. Balint PV, Kane D, Hunter J et al. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol* 2002; 29: 2209-13.
6. Bianchi S and Zamorani MP. Ultrasound-guided interventional procedures. In Bianchi S and Martinoli C. *Ultrasound of the musculoskeletal system*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2007: 889-919.

VODIČ ZA LEKARE

Institut za reumatologiju Beograd¹, Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatskih i kardiovaskularnih bolesti, Niška Banja², Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinska akademija, Beograd³, Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad⁴.

DIJAGNOZA I LEČENJE BOLESNIKA SA ARTROZOM PERIFERNIH ZGLOBOVA - VODIČ ZA LEKARE

S. BRANKOVIĆ¹, A. DİMİĆ², D. STEFANOVIĆ³, M. PETRONIJIĆ³,
G. RADUNOVIĆ¹, K. FILIPOVIĆ⁴

Ovaj vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

U zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju, stpenovan je velikim slovima (A, B, C). Svaka preporuka data u vodiču, stepenovana je rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III)

Nivo dokaza

A - Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih i kontrolisanih studija. Randomizovane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)

B - Dokazi iz najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizovane studije sa visoko lažno pozitivnim i ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije)

C - Konsenzus eksperata

Stepen preporuke

I Postoje dokazi da je određena preporuka ili terapija upotrebljiva ili korisna

II Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni

IIa Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti

IIb Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza

III Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna

ETIOPATOGENEZA OSTEOARTROZE

Osteoartroza(OA) je stanje koje predstavlja neuravnoteženost degenerativnih i reparativnih procesa u celom zgobu i njegovim sastavnim delovima, sa sekundarnim inflamatornim promenama, naročito u sinoviji, ali i u samoj zgobnoj hrskavici.

OA se svrstava u dve kategorije:

1. Primarna, često idiopatska, sa abnormalnostima biomaterijala zgoba i biomehaničkim izmenama strukture zgoba i

2. Sekundarna, kao rezultat superponiranih faktora rizika koji utiču na distribuciju i veličinu sile opterećenja koje deluju na zglove (povreda zgoba npr.)

Faktori rizika za OA

Oštećenje hrskavice može da nastane zbog traume, povrede, abnormalnog opterećenja zglobova i prekomernog habanja, ili kao deo procesa starenja. Povrede zglobova ili nestabilnost zglobova zbog gubitka ligamentarne podrške, preveliko opterećenje, zbog preteranog vežbanja ili abnormalnog korišćenja zglobova, su rizik za OA.

Gojaznost se smatra faktorom rizika broj jedan za OA, koji može da se spreči.

Sastav zglobne hrskavice

Normalna zglobna hrskavica sastoji se od obimnog, hidriranog ekstracelularnog matriksa koji sintetizuje oskudna populacija specijalizovanih ćelija - hondrocita. Matriks se uglavnom sastoji od kolagena (tipa II, sa manjim količinama kolagena drugih tipova) i proteoglikana, uglavnom agreksana, koji su veliki molekuli i spajaju se sa hijaluronskom kiselinom (HA). Proteoglikani su kompleksni makromolekuli sa proteinskim jezgrom na koje su pripojeni glikozaminoglikanski lanci, primarno hondroitin sulfat i keratan sulfat. Ti glikozaminoglikani, koji su negativnog naboja, odgovorni su za hidraciju i veliki onkotski pritisak tog tkiva.

Degeneracija zglobne hrskavice u osteoartrozi

Klasični gubitak zglobne hrskavice u OA započinje kao fokalni proces koji se prvo manifestuje na površini zglobne hrskavice. Degeneracija hrskavice na zglobnoj površini se manifestuje kao fibrilacija, a napravljene vertikalno prolaze oštećenu hrskavicu i tako dolaze do subhondralne kosti. U velikim zglobovima idiopatska OA je spor proces koji može da traje 20-30 godina, ali se ubrzava u slučajevima povrede zglobova. U OA hrskavici se stvaraju i citokini kao što je interleukin (IL)-1, koji dalje stimulišu degradaciju. Degenerativne promene u zglobnoj hrskavici su praćene lokalnim promenama u subhondralnoj kosti - formiranjem cisti i izmenama u formiranju kosti.

Razvoj osteofita koji se gotovo uvek sreće u OA uključuje formiranje kape nove zglobne hrskavice, kao i novo stvaranje kosti kao deo endohondralnog procesa.

Sinovitis i inflamacija u osteoartritisu

OA se ne smatra zapalenjskim artritisom, i broj leukocita u sinovijalnoj tečnosti je karakteristično manji od 3000 ćelija/mL. Međutim, inflamatorni procesi niskog stepena ipak se javljaju u OA (npr. otok zglobova i izliv, ukočenost, povremeno crvenilo). Histološke promene uključuju sinovijalnu hipertrofiju i hiperplaziju sa povećanim brojem vezivnih ćelija.

KLINIČKA SLIKA OSTEOARTROZE

Klinički se OA odlikuje postepenim razvojem bola u zglobu, ukočenošću, uvećanjem zglobova i ograničenom pokretljivošću. Bolesnici sa OA su najčešće u srednjem ili starijem životnom dobu, sa bolom u kolenu, kuku, šakama ili kičmi. Bol usled OA je najčešći uzrok bola kod starije populacije i najvažniji onesposobljavajući aspekt OA. (A,I). Mada bol u kolenu raste sa radiografskim promenama kod većine studija, radiografske promene nisu u korelaciji sa jačinom bola kod pojedinih pacijenata.

Glavna klinička obeležja osteoartroze

Bol u zglobu kod OA ima mehanički karakter, odnosno pogoršava se pri upotrebi zgloba, a popušta nakon mirovanja. Noćni bolovi su češći pri uznapredovaloj OA, naročito u OA kuka. Bol koji se javlja je posledica: istezanja periosta, koji prekriva osteofite; mikrofraktura u subhondralnoj kosti; istezanja ligamenata i zglobne kapsule zbog mišićnog spazma ili nestabilnosti zgloba i inflamacije sinovije.

Ukočenost zgloba je najizraženija pri prvim pokretima posle mirovanja ili ustajanja i traje manje od 30 minuta.

Otok i krepitacije pri pokretu mogu biti deo kliničke slike kod nekih bolesnika. Krepitacije se javljaju najčešće na kolenom zglobu, ponekad se palpiraju ili čuju pri pasivnim pokretima zgloba.

Inflamacija zgloba - akutne inflamatorne epizode mogu nastati posle traume ili mogu biti posledica prisustva kristala kalcijum pirofosfata ili apatita u zglobu.

Deformitet zgloba može se javiti kod nekih bolesnika, najčešće u Heberdenovoj OA i OA šaka.

Oštećenje funkcije zgloba - posledice OA su loša pokretljivost, teškoće u obavljanju dnevnih aktivnosti, socijalna izolacija i umerena depresija. Ograničenost u upotrebi ili onesposobljenost za određene radnje je posledica bola, smanjene pokretljivosti zgloba i mišićne slabosti.

DIJAGNOZA OSTEOARTROZE

Opšti principi

Za dijagnozu osteoartroze značajni su anamneza, fizikalni pregled pacijenta, laboratorijske analize i radiografije zahvaćenih zglobova. Anamnestički, u osteoartrozi najvažniji simptom je bol u zahvaćenom zglobu pri pokretu a koji se smanjuje u mirovanju. Jutarnje ukočenosti obično nema ili je kratkotrajna (do 30 minuta). Fizikalnim pregledom zapaža se antalgičan hod, antalgični položaj, bol u zahvaćenim zglobovima se pojačava pri pokretima i palpacijom, ograničen obim pokreta u zglobovima uz krepitacije. Često je prisutna deformacija zgloba u smislu difuznog uvećanja zgloba i izmenjene osovine ekstremiteta ili njegovog dela, a mogu se videti atrofija lokalnih mišićnih grupa i otok zgloba, dok ostalih znakova inflamacije (lokalna topilina, crvenilo) obično nema. U fizikalnom pregledu po sistemima nema patoloških promena osim u zahvaćenim zglobovima i promena vezanih za komorbiditete. Nema specifičnih laboratorijskih analiza čije patološke vrednosti mogu biti udružene sa dijagnozom osteoartroze uključujući reaktante akutne faze zapaljenja, imunološke analize, kao i biohemijske markere koji ukazuju na razgradnju hrskavice. Na radiografijama osnovni patološki nalazi su suženje zglobnog prostora, subhondralna skleroza i pojava osteofita. Diferencijalno dijagnostički važno je razlikovati osteoartroznu od drugih formi artritisa (reumatoidni artritis, spondiloartritis sa zahvatom aksijalnog skeleta, artropatije sa deponovanjem kristala, infekcijski artritis, reaktivni artritis). Za najčešće oblike osteoartroze, osteoartroznu šaku, kolenu i kuku postoje klasifikacioni kriterijumi (A,I).

Klasifikacioni kriterijumi za osteoartrozu šaka

(The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hand, 1990.)

- Bol i osećaj ukočenost u šakama i
- Čvorići na najmanje dva zgloba od deset specifičnih zglobova i
- Otok manje od tri metakarpofalangealna (MCP) zgloba i
- Čvorići ili deformacije na najmanje dva distalna interfalangealna (DIP) zgloba od deset specifičnih zglobova

Klasifikacioni kriterijumi za osteoartrozu kolena

(*The American College of Rheumatology Criteria for Classification of Idiopathic Osteoarthritis (OA) of the Knee. 1986.*)

- Bol u kolenu i najmanje tri od sledećih kriterijuma:
 - životna dob iznad 50 godina
 - ukočenost u zglobu kolena koja traje manje od 30 minuta
 - krepitacije pri pokretima
 - bolna osjetljivost na palpaciju i pri pokretima
 - deformacija – uvećanje zglobova kolena
 - odsustvo lokalne topline pri palpaciji

Klasifikacioni kriterijumi za osteoartrozu kuka

(*The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip. 1991.*)

- Bol u kuku i
- Femoralni ili acetabularni osteofiti na radiografijama ili brzina sedimentacije eritrocita ≤ 20 mm/h i
- Suženje zglobnog prostora na radiografijama

Smanjenje unutrašnje rotacije u zglobu kuka na manje od 15 stepeni, jutarnja ukočenost u zglobu kuka koja traje manje od sat vremena i životno doba iznad 50 godina su dodatni kriterijumi za dijagnozu osteoartroze kuka

TERAPIJA OSTEOARTROZE

Opšti principi

Cilj lečenja osteoartroze je smanjenje bolova i poboljšanje funkcionalnog statusa – pokretljivosti i kvaliteta života bez ispoljavanja neželjenih efekata terapije. Optimalno lečenje osteoartroze obuhvata nefarmakološke i farmakološke metode prilagođene pacijentu. Nefarmakološke intervencije obuhvataju edukaciju pacijenta, smanjenje telesne težine, vežbanje, fizikalnu i radnu terapiju i rasterećenje zglobova. Farmakološka terapija blage i umerene osteoartroze počinje primenom acetaminofena (do 4 g dnevno) i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). NSAIL se mogu primenjivati u vidu lokalnih preparata sa ili bez kombinacije sa kapsacainom, ili sistemski u malim dozama. Ukoliko su potrebne veće (antiinflamatorne) doze NSAIL predlaže se kombinacija sa inhibitorima protonskе pumpe, ne u kontinuitetu, već povremeno, ne duže od 7-10 dana. Opijatni analgetici predlažu se kod izrazito jakih bolova. Intraartikularna primena glukokortikoida uz aspiraciju sinovijalne tečnosti ima dobar i kratkotrajan antiinflamatori efekat ali može omogućiti značajno smanjenje bolova. Preporučuje se kod osteoartroze velikih zglobova. Efekat glukokortikoida ima ograničeno dejstvo, tokom 4-6 nedelja. Najbolje je ukoliko se glukokortikoidi intraartikularno primenjuju pod kontrolom ultrazvuka. Intraartikularna primena glukokortikoida se ne predlaže češće od tri puta tokom godinu dana zbog eventualne hondrodegeneracije. Preporuke ACR iz 1995. godine i NICE klinički vodič ne definišu jasno indikacije za operativno lečenje (artroplastika i artrodeza) (A,I).

Relativni rizik od gastrointestinalnih (GI) neželjenih efekata NSAIL i mogućnosti njihove prevencije

Lek	Neželjeni efekti	Relativni rizik (95% CI)	Izvor
Paracetamol	Dispepsija	0.8	MA RCT
	GI krvavljenje	1.2	MA CC
	GI perforacija sa krvavljenjem	3.6	CC
NSAIL	GI perforacija sa krvavljenjem	5.4	MA RCT
	GI ulkus	2.7	MA CC
	GI krvavljenje	3.0	MA CC
Lokalni NSAIL	Dispepsija	0.8	MA RCT
	GI perforacija sa krvavljenjem	1.4	CC
NSAIL + H ₂ antagonist	GI ulkus	1.5	MA RCT
NSAIL + inhibitor protonskе pumpe	GI ulkus	0.1	MA RCT
Koksibi	GI perforacija sa krvavljenjem	0.5	MA RCT
	GI ulkus	0.5	MA RCT

MA RCT: meta analiza randomnih kliničkih studija; MA CC: meta analiza kliničkih studija; CC: klinička studija;

HONDROPROTEKTORI U LEČENJU OSTEOARTROZE

Opšti principi

Sporodelujuće lekove za osteoartroznu - Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SADOA) čine dve grupe lekova: a) Simptomatski-sporodelujući lekovi za lečenje OA - (SYSADOA) i b) Bolest modifikujući lekovi - Disease Modifying OA Drugs (DMOAD-s). Mogu da preveniraju, odlože ili da obnove oštećenu hrskavicu u obolelom zglobu i nemaju direktnе efekte na simptome bolesti. Koriste se u lečenju OA kolena, sa nešto manjim rezultatima kod OA kuka i šaka, a uticaj na ostale zglove do sada nije utvrđen.

Glukozamin sulfat (GS) Glukozamin je prirodni amino-monosaharid sintetizovan iz glukoze. GS je sulfatni derivat glukozamina. Postoje čvrsti dokazi koji upućuju da GS poseduje zaštitnu ulogu na hrskavicu zglobova. Ima antikatabolički efekat koji ostvaruje inhibicijom kataboličkih enzima (kolagenaza, fosfolipaza A2, lizozomalnih enzima, superoksidnih radikalara) i antiinflamatorni efekat, koji ostvaruje inhibicijom interleukin -1 beta (IL-1β). Za razliku od NSAIL ne nadražuje sluznicu želudca, pa se može davati i bolesnicima koji imaju ulkusnu bolest. GS usporava progresiju bolesti kod OA kolena. Primena kristalnog GS u pojedinačnoj ukupnoj dozi od 1500 mg se pokazala najefikasnjom. Dugotrajno uzimanje GS može odložiti hirurško lečenje OA kolena. Sadašnji dokazi podržavaju lečenje sa GS i HS kod OA kolena (A,I). *EULAR (2005.godina)* nema dokaza koji podržavaju kliničku efikasnost GS kod OA kuka.

Hondroitin sulfat (HS) je sulfatisan glikozaminoglikan. HS se nalazi u hrskavici zglobova, kornevi, kostima, koži, zidovima krvnih sudova. Preporučene doze HS su 1200 mg/dan. HS pokazuje manji protektivni efekat na hrskavicu zglobova kolena od GS, ali ipak značajniji u odnosu na placebo pri dugotrajnom uzimanju. Lečenje sa GS i/ili HS može poboljšati simptome bolesti kod OA kuka i kolena. Ako nema terapijskog odgovora u roku od 6 meseci tretman treba prekinuti (A,I).

Ostali lekovi sa mogućim efektima na hrskavicu zglobova

Diacerein - polu-sintetski preparat dobijen iz derivata biljaka. Inhibiše IL-1 β . Optimalna dnevna doza koja dovodi do smanjivanja simptoma OA kolena je 100mg/dan. Diacerein ima strukturno modifikujući efikasnost kod OA kuka i kolena (B,I).

Avokado-soja sa antioksidativnim svojstvima koje deluju i analgetski (fitosterol), blokirajući TNF- α , IL-1 β , COX-2, lučenje prostaglandina E2, itd. Bolji uspeh lečenja je zabeležen kod OA kolena, u poređenju sa OA kuka (B,I).

Methylsulfonylmethane (MSM). Sumpor poboljšava ugradnju aminokiselina i proteinskih molekula u vezivno tkivo i u kombinaciji sa GS poboljšava simptome OA. **Doksiciklin (tetraciclin)** može inhibisati metaloproteinaze, uključujući kolagenaze. Ni jedna studija nije potvrdila opravdanost uzimanja ovog preparata u lečenju OA. **Glikozaminoglikan peptid kompleks (GP-C)** visoko sulfatisan polisaharid (Rumalon). Samo pojedine studije pokazale su efikasnost u smanjenju bola i poboljšanju funkcije kod OA kolena, ipak u petogodišnjoj studiji nisu potvrđeni ni strukturni niti simptomatski efekti (IIb).

Dokazivan je hondroprotectivni efekat **Risedronata** na hrskavicu zglobova kod OA kolena, ali metaanaliza velikog broja kliničkih studija nije pokazala njegovu efikasnost na simptome bolesti, funkciju zglobova i strukturne efekte (IIb).

Preporuke za lečenje OA: OARSI (2007, 2008, 2010 godina), EULAR (2003, 2005 godina)

Ne preporučuje se lečenje OA hondroprotektorima: NICE (UK National Institute for Health and Clinical Excellence)

VISKOSUPLEMENTI U LEČENJU OSTEOARTROZE

Opšti principi

Endogeni hijaluronan (HA, ranije poznat kao hijaluronska kiselina) je dugačak, pravolinijski glikozaminoglikan, koji čini veliki deo makromolekula venčelijske sredine sinovijskog tkiva i hijaline hrskavice. HA je izgrađen od dugih pravih lanaca disaharida bez sulfatnih ostataka (dominiraju N-acetil glukozamin i glukuronska kiselina). Glavni poizvođači HA u sinovijskim zglobovima su sinoviociti, zbog čega HA ulazi u sastav sinovijske tečnosti. Iz vančelijske sredine uklanja se limfnom cirkulacijom, a potom biva degradiran u retikuloendotelijalnom sistemu, u najvećoj meri u jetri.

Osnovne funkcije HA su održavanje biomehanike zglobova (viskoelastičnih osobina hijaline hrskavice, "podmazivanje" zglobnih površina), pružanje pomoći u održavanju hidratacije tkiva, mehanička i hemijska zaštita gradivnih proteina, jer HA deluje kao absorber mehaničkih uticaja, sprečava brzu preraspodelu tečnosti osmotskim putem, predstavlja prepreku za medijatore zapaljenja, razne toksine i degradativne enzime. Najaktuellerije objašnjenje mehanizma dejstava HA prepostavlja promenu ekspresije gena i delovanje imunskog sistema.

HA se može izolovati iz tkiva petlove kreste, pupčanika i kokošijih jaja ili se može proizvesti genetskim inžinjeringom. Lečenje injekcijama HA u periferne zglobove poznato je kao viskosuplementacija. Nedostaju ubedljivi dokazi da egzogeni HA obnavljaju reološke osobine hrskavice i sinovijske tečnosti.

Efikasnost i bezbednost hilana u lečenju artroze kolena

U 40 randomizovanih kontrolisanih kliničkih ispitivanja efikasnosti i bezbednosti injekcija HA u koleno pokazalo se klinički i statistički značajno veće smanjenje intenziteta bola u poređenju sa intraartikularnim injekcijama placebo. Efikasnost lečenja injekcijama HA bila je slična svakodnevnoj oralnoj primeni NSAIL, kao i primeni intraartikularnih injekcija glikokortikoida (A, I-IIa).

Terapija intraartikularnim injekcijama HA može se primeniti kod bolesnika sa gonartrozom: kada nisu postignuti zadovoljavajući efekti nefarmakološkim metodama lečenja i nakon upotrebe NSAIL, kada su NSAIL kontraindikovani, odnosno kada postoji veliki rizik od neželjenih dejstava NSAIL, kada se radi o odmaklom oboljenju i kada je u isto vreme nemoguće operativno lečenje jer postoje komorbiditetna stanja ili socijalni razlozi. Injekcije hilana u kolena obolelih od gonartroze umereno, ali dugotrajno smanjuju intenzitet bolova i poboljšavaju funkcijiski status bolesnika koji je u vezi sa osnovnim (C,II).

Iako se injekcije HA ne preporučuju kao inicijalni metod u lečenju artroze kolena, najbolji rezultati u smanjivanju bolova i poboljšanju funkcije postižu se u ranoj fazi bolesti. U kasnoj fazi oboljenja injekcije HA mogu smanjiti bolove i pomoći bolesnicima koji čekaju operaciju kolena. Neželjeni događaji tokom primene HA su retki. Moguća je pojava blagog do umerenog bola, crvenila i povišene temperature kože na mestima injekcije, pojačanja bola i otoka kolena.

Efikasnost i bezbednost hilana u lečenju artroze kuka

Nacionalne agencije za lekove i medicinska sredstva u SAD, EU i Srbiji do danas nisu odobrile intraartikularnu primenu HA u lečenju artroze kuka.

Jedno randomizovano kontrolisano kliničko ispitivanje nije potvrdilo da je efikasnost primene injekcija HA u oboleli kuk značajno različita od primene placebo injekcija (B,IIb). Nekoliko otvorenih kontrolisanih ispitivanja pokazalo je efikasnost HA u lečenju koksartroze koja je bila slična kao kod lečenja gonartroze (IIa).

Efikasnost hilana u lečenju artroze drugih lokalizacija

Nema značajnih kliničkih istraživanja efikasnosti i bezbednosti HA kontrolisanih placebom u lečenju artroze drugih lokalizacija (rame, zglobovi šaka i stopala). Za sada nema dokaza koji bi potvrdili da injekcije hilana bitno utiču na tok i ishod artroze bilo koje lokalizacije.

NEFARMAKOLOŠKO LEČENJE OSTEOARTROZE

U nefarmakološke modalitete lečenja artroze spadaju:

Edukacija bolesnika: Razgovor sa bolesnikom i njegovo upoznavanje sa prirodom i napredovanjem bolesti kao i merama koje može sam da primeni u prevenciji i lečenju OA pokazao se veoma korisnim. Promena načina života i aktivnosti, (npr. hodanje umesto trčanja, alternativne aktivnosti umesto sportova sa skakanjem i mogućim povredama zglobova) koje se ukomponuju u normalni stil života, imaju značajan nivo dokaza (IIb).

Smanjenje telesne težine: Osobe sa povećanom telesnom težinom su u većem riziku da dobiju artrozu, posebno kolena. Gojazne žene imaju 4x veći rizik, a gojazni muškarci 5x veći rizik za dobitanje artroze kolena nego osobe sa normalnom telesnom težinom. Mada je smanjenje telesne težine važno za prevenciju i lečenje artroza, samo 45% lekara daju ovaj savet bolesnicima. Smanjenjem težine (prelazak iz grupe gojaznih u grupu sa normalnom telesnom težinom po BMI) značajno se smanjuje rizik za artrozu za 21,4% za muškarce i 33% za žene. Po australijskom Vodiču za OA, smanjenjem telesne težine za 5,1% značajno se poboljšava kliničko stanje bolesnika (A,I).

Nošenje udobne obuće i pomagala pri hodu: Pomagala pri hodu, štap, štakice smanjuju bol pri hodu i daju bolesniku osećaj sigurnosti. Štap mora biti ispravne dužine sa gumom na vrhu radi izbegavanja proklizavanja. Pri hodu niz stepenice uvek se zakorači prvo bolesnom nogom. Kod teže artroze kuka ili zahvaćenosti oba kuka neophodno pomagalo su štakice ili hodalica sa točkovima. Savetuje se stavljanje lateralne klinaste povišice na petu kod bolesnika sa osteoartrozom medijalnog dela kolena (B,II). U kasnoj fazi oboljenja injekcije HA mogu smanjiti bolove i pomoći bolesnicima koji čekaju operaciju kolena (B,II).

Vežbe: Ciljevi kineziterapije su: povećanje mišićne snage, poboljšanje obima pokreta, stabilnosti i funkcije zglobova. Vežbe su sastavni deo lečenja bolesnika sa osteoartrozom.

Vežbe se mogu obavljati pasivno i potpomognuto (uz pomoć terapeutu), aktivno i aktivno sa otporom. Vežbe sa otporom (elastične trake ili tegovi različite težine) dovode do značajnog oporavka mišićne snage a samim tim i funkcije zglobova. Vežbe se mogu izvoditi u vodi (hidroterapija u toploj ili mineralnoj vodi) i savetuju se kod artroze kuka i kolena zbog olakšanog izvođenja pokreta u vodi zbog smanjenog hidrostatskog pritiska (A,I). Najčešća preporuka za bolesnike sa artrozom kolena je da rade vežbe manjeg intenziteta (aerobik, fitnes) (A,I). Obavezno uključiti vežbe za povećanje snage mišića natkolenice (m.quadricepsa) (B,II). Upozorenje da je bolesnik radio previše vežbi je povećanje bola u zglobu koje traje duže od 2 sata posle vežbanja.

Kineziotejping: Kineziotejping je primena elastičnih traka u cilju lečenja raznih stanja i oboljenja. Različiti su saveti za primenu patelarnog tejpinga bolesnicima sa OA kolena, od toga da dovođi do brzog otklanjanja bola i poboljšanja funkcije zglobova, dok neki vodiči za OA pokazuju da nema dokaza da ova terapija ima efekte kod artroze kolena (B,II).

Fizikalna terapija:

Termoterapija podrazumeva primenu toplice (pesak, parafin, blato) a krioterapija primenu hladnih pakovanja (komprese, kockice leda ili smrznute vrećice) na oboleli zglob. Toplota dovodi do poboljšanja cirkulacije i relaksacije mišića a hladnoća blokira prenos bolnih impulsa, a po prestanku primene dovodi do vazodilatacije (koja može biti izraženija nego posle primene toplice). Površinsko grejanje u trajanju do 5 minuta smanjuje temperaturu u zglobu dok duža aplikacija 20-30 minuta, povećava temperaturu u zglobu. Optimalno trajanje površnog zagrevanja je 20-30 minuta. Obe terapije smanjuju bol i dovode do povećanja obima pokreta zglobova (IIa).

Elektroterapija: dovodi do smanjenja bola, otoka i povećane prokrvljenosti u tretiranoj regiji. Najčešće se primenjuje galvanska struja, dijadinski struje, interferentne struje, transkutana električna nervna stimulacija –TENS, kratkotakasna dijatermija, pulsno elektromagnetno polje, laser male snage, ultrazvuk kao i elektrostimulacija (oblici E1, E2 ili SP) oslabljene muskulature, sa ciljem da se leče simptomi i znaci artroze kao i otok zglobova i okolozglobovnog tkiva. Mada se ovi modaliteti primenjuju svakodnevno u lečenju bolesnika sa osteoartrozom kolena ili kuka nema randomizovanih kliničkih studija koje bi potvrdile efekat ovog lečenja (IIb).

Akupunktura ima analgetski i spazmolitički efekat koji zavisi od pravilnog izbora tačaka i intenziteta stimulacije. Akupunktura se može davati klasično, iglama, kao elektroakupunktura i laserskim zrakom. Primena akupunkture, laser akupunkture kao i elektroakupunkture nije u preporuci za lečenje OA ni jednog svetskog vodiča.

Hirurško lečenje

Hirurške procedure koje se upotrebljavaju u osteoartrozi:

Artroskopija je najčešća operativna tehnika kod različitih tipova artroze kolena (osteofiti), degeneracije meniskusa ili slobodnog tela u zglobu. Svetski vodiči za OA ne preporučuju artroskopiju sa

debridmanom kod bolesnika sa primarnom OA, osim artroskopske parcijalne meniscektomije sa slabim nivoom dokaza V i stepenom preporuke C.

Totalna proteza kolena radi se kod teških oštećenja kolena sa poremećajem funkcije *Artrodeza* kolena radi se kod bolesnika posle neuspešne artroplastike. Najčešće operativno lečenje zglobo kuka podrazumeva cementnu (ugradnja sa polimetilmakrilatnim cementom) i bezcementnu totalnu artroplastiku. U početku su ove operacije rađene bolesnicima između 60-75 godina ali se poslednjih desetak godina ugrađuju i bolesnicima u dečjem uzrastu. Bolji rezultati se postižu ugradnjom bezcementnih proteza. Totalna artroplastika zglobo dovodi do oslobođanja bola i poboljšanja funkcijskog stanja kod bolesnika sa OA (A,I).

LITERATURA

1. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365:965-973.
2. Loeser RF. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1357-1360.
3. Drissi H, Zuscik M, Rosier R, O'Keefe R. Transcriptional regulation of chondrocyte maturation: potential involvement of transcription factors in osteoarthritis pathogenesis. *Mol Aspects Med* 2005; 26:169-179.
4. Aigner T, Rose J, Martin J, Buckwalter J. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res* 2004; 7:134-145.
5. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, et al. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10:1-4.
6. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2009;68:8-17.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
8. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-489.
9. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:377-88.
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
11. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 137-62.
12. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
13. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Longterm progression of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
14. Pavelka K, Geeterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovatti L. Glucosamin sulfat use delay of progression knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162:2113-2123
15. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 30(3): 357- 63
16. Au RY, Al-Talib TK, Au AY, Phan PV, Frondoza CG (2007) Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF-alpha, IL-1beta, COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthritis Cartilage* 15(11), 1249-55
17. Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clin Drug Investig* 2004;24(6), 353-63

18. Iwamoto J , Takeda T,Sato Y, Matsumoto H. Effects of Risedronate on Osteoarthritis of the Knee. *Yonsei Med J.* 2010 March 1; 51(2): 164–170
19. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, Gunther K et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145–1155.
20. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults.* London, Royal College of Physicians; 2008.
21. Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006: CD005321.
22. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews / metaanalyses of hyaluronic acid / hyaluronan / hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15 (12):1424–36.
23. Altman RD, Moskowitz RW, and the Hyalgan Study Group. Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25: 2203-12.
24. Qvistgaard E, Christensen R, Torp PS et al. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized-trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis & Cartilage* 2006; 14 (2): 163–70.
25. Fuchs S, Monikes R, Wohlmeiner A et al. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis & Cartilage* 2006; 14 (1): 82–8.
26. Clinical guidelines for musculoskeletal diseases (OA) National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australia 2009.
27. Are doctors advising their overweight patients to lose weight? *Arthritis Foundation Research Update.* May 2007
28. KNGF-guidelines for physical therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee (Holandija)
29. European Medicines Agency (EMEA), 2010.
30. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines *Arthritis Rheum.* 2000, 43:

REGISTRI

Institut za reumatologiju, Beograd¹, Institut "Niška Banja"², VMA, Klinika za imunologiju i reumatologiju³, Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad⁴, Klinički centar Kragujevac⁵

NACIONALNI REGISTAR ZA REUMATOIDNI ARTRITIS: Efikasnost lečenja biološkim lekovima u kliničkoj praksi

N. DAMJANOV¹, A. DIMITIĆ², D. STEFANOVIĆ³, M. LAZAREVIĆ³, S. JOVANOVIĆ⁵, A. STANKOVIĆ², S. ŽIVOJINOVIĆ¹, J. STOJKOVIĆ

Odgovarajuće praćenje efikasnosti i bezbednosti lečenja je od izuzetnog značaja za pravilnu procenu uspeha određenog terapijskog pristupa. Najcenjeniji izvori podataka o efikasnosti i bezbednosti lečenja su kontrolisana randomizovana klinička ispitivanja i analiza podataka prikupljenih iz registara obolelih od određenih bolesti. Svaki od ova dva pristupa ima određene prednosti i mane. Nacionalni registar za prikupljanje podataka o obolelima od reumatoidnog artritisa (RA) u Srbiji omogućava analizu podataka o velikom broju obolelih u toku dužeg perioda lečenja i predstavlja najvredniji izvor podataka o uspešnosti lečenja ove bolesti u našoj zemlji.

Na osnovu dostupnih podataka iz Registra za hronični artritis CHARGER (CHronic ARthritis GEneral Registry), analizirali smo efikasnost primene etanercepta u lečenju reumatoidnog artritisa i uporedili smo efikasnost primene rituksimaba u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom kada se ovaj lek koristi kao lek prvog izbora u odnosu na efikasnost lečenja rituksimabom kod pacijenata koji su ranije lečeni etanerceptom.

Procena efikasnosti lečenja etanerceptom

Pacijenti i metode: 354 pacijenta sa reumatoidnim artritisom prosečne starosti 52 ± 11 godina, od čega 301 (85%) žena i 53 (15%) muškaraca, koji su primili etanercept kao prvi biološki lek, praćeno je putem Registra za hronični artritis. Aktivnosti bolesti je procenjivana na svaka tri meseca određivanjem broja otečenih, broja osetljivih zglobova, brzinom sedimentacije i bolesnikovom procenom jačine bola, tj. određivanjem DAS28 rezultata (skora). Statistička obrada podataka izvršena je Studentovim t-testom.

Rezultati: Prosečna vrednost DAS28 skora pre započinjanja terapije etanerceptom iznosila je 5.808, nakon 3 meseca 4.329, nakon 6 meseci 3.983, nakon 9 meseci 3.700, a nakon 12 meseci iznosila je 3.483. Potom su prosečne vrednosti DAS28 nakon 15, 18, 21 i 24 meseca iznosile 3.337, 3.126, 3.041 i 3.118. Statistički značajni pad DAS28 skora ($p < 0.0001$) zabeležen je u prvih 6 meseci terapije etanerceptom, nakon čega se nastavlja blagi dalji pad vrednosti DAS28 skora, uz odsustvo statističke značajnosti promene.

Zaključak: Efikasnost etanercepta bila je najveća u prvih šest meseci primene kada se uočava statistički značajno smanjenje aktivnosti bolesti. Nakon toga se održava postignuti efekat, ali bez daljeg značajnog smanjenja aktivnosti bolesti. Ukoliko nakon 6 meseci primene etanercepta pacijent ne postigne remisiju ili nisku aktivnost bolesti, dalja primena ovog leka nije dovela do značajnijeg opadanja aktivnosti bolesti.

Procena efikasnosti primene rituksimaba u lečenju obolelih od reumatoidnog artritisa kada se ovaj lek koristi kao lek prvog izbora u odnosu na efikasnost lečenja rituksimabom kod pacijenata koji su ranije lečeni etanerceptom

Pacijenti i metode: 161 pacijent sa reumatoidnim artritisom, 131 (81.4%) žena i 30 (18.6%) muškaraca prosečne starosti 52 ± 12 godina, lečen je rituksimabom i praćen putem Registra za hro-

nični artritis. Od ukupnog broja bolesnika lečenih rituksimabom, njih 67 primalo je ovaj lek kao terapiju prve linije, a ostalih 94 je prebačeno sa etanercepta na rituksimab. Praćenje aktivnosti bolesti vršeno je pre primene svakog ciklusa leka određivanjem broja otečenih, broja osetljivih zglobova, visinom sedimentacije i bolesnikovom procenom jačine bola, tj. određivanjem DAS28 skora. Statistička obrada podataka izvršena je ANOVA i Studentovim t-testom.

Rezultati: Prosečno vreme izmedju primene ciklusa rituksimaba iznosilo je nešto više od 8 meseci. Prosečna vrednost DAS28 skora pre započinjanja terapije iznosila je 6.058, pre drugog ciklusa 5.293, pre trećeg 5.055, a pre četvrtog ciklusa iznosila je 4.464. Statistički značajno sniženje aktivnosti bolesti uočeno je nakon prvog ($p<0.0001$) i nakon trećeg ciklusa ($p<0.019$) primene rituksimaba, a klinički značajno smanjenje aktivnosti bolesti je uočeno nakon trećeg ciklusa davanja leka. Od 67 pacijenata koji su započeli lečenje rituksimabom kao lekom prvog izbora, njih 32 primilo je tri ciklusa ovog leka: prosečna vrednost DAS28 skora pre svakog od ciklusa iznosila je 5.850, 5.100 i 5.019, što predstavlja statistički značajan pad vrednosti DAS28 nakon primene tri ciklusa ovog leka ($p<0.021$). Tri ciklusa rituksimaba primilo je i 35 pacijenata koji su u početku lečeni etanerceptom kao lekom prvog izbora, a koji su potom prebačeni na lečenje rituksimabom. Prosečne vrednosti DAS28 za ove pacijente pre svakog ciklusa rituksimaba iznosile su 6.111, 5.526 i 5.120, gde se takođe beleži statistički značajan pad prosečnih vrednosti DAS28 ($p<0.001$). Nema statistički značajne razlike u padu vrednosti DAS28 skora izmedju grupe koja je primala rituksimab kao lek prvog izbora i grupe koja je sa etanercepta prešla na lečenje rituksimabom.

Zaključak: Lečenje rituksimabom kao lekom prvog izbora dovodi do statistički značajnog smanjenja aktivnosti bolesti koje se održava sa primenom svakog narednog ciklusa lečenja. Pacijenti koji su sa etanercepta prešli na lečenje rituksimabom imali su aktivniju bolest u odnosu na pacijente koji su lečeni rituksimabom, ali nije zabeležena statistički značajna razlika u smanjenju aktivnosti bolesti nakon primene tri ciklusa rituksimaba izmedju ove dve grupe bolesnika.

Institut za reumatologiju, Beograd, Radna grupa za osteoporozu

NACIONALNI REGISTAR ZA OSTEOPOROZU U SRBIJI

M. BASARIĆ, A. NIKOLIĆ KARADŽOV, I. JEREMIĆ, T. JOVIĆ,
S. NOVKOVIĆ, N. PILIPOVIĆ

Uvod: Osteoporoza u svetu ima epidemijske, čak i pandemijske razmere, o čemu govori i okvirna procena da je njome pogodjeno oko 10% svetske populacije. Ispitivanja ukazuju na preteći porast incidence ove bolesti u nastupajućim decenijama usled demografskih promena, tj., povećanja broja osoba starijih od 65 godina. S obzirom da u Srbiji nisu postojali podaci o učestalosti osteoporoze i osteoporotičnih frakturna, stvorila se potreba za registracijom bolesnika obolelih od osteoporoze. Radna grupa za osteoporozu, na kongresu reumatologa Srbije 2008 god u Ivanjici, predstavila je prvi Nacionalni registar za osteoporozu u pisanoj formi. Registracija bolesnika je počela u septembru 2008 god i u pisanoj formi je trajala do novembra 2011 god, a potom je nastavljena elektronski na Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Cilj: Utvrditi broj obolelih od osteoporoze u Srbiji, kao i stepen rizika od osteoporotskih preloma.

Metod: Podatke su dobrovoljno sakupljali lekari u svakodnevnom radu u nekoliko centara širom Srbije, popunjavanjem upitnika prvo u pisanoj, a potom i u elektronskoj formi. Upitnici sadrže: opšte podake o bolesnicima, osteodenzitometrijski nalaz (centralna DEXA na kičmi i kuku), podatke o eventualnom postojanju osteoporotičnih preloma i njihovoj lokalizaciji, faktore rizika za osteoporozu i podatke o primeni terapije za osteoporozu.

Rezultati: Ukupno je registrovano (sep.2008 – sep.2012 god) 2389 bolesnika, 2354 žena i 35 muškaraca, prosečne starosti 67,3 god (25-85 god), srednjeg obrazovnog statusa 1160 (49%) bolesnika i 1474 (62%) je u strosnoj penziji. Povišena telesna masa (BMI) je utvrđena kod 1107 (48%) bolesnika. Menarha je u 1304 (57%) registrovanih bolesnica bila posle 14 godine života, dok je rana menopauza bila utvrđena u 838 (36%) registrovanih žena, nasatanak menopauze je bio spontan kod 1820 (87%). Komorbiditet je nađen kod 9,3% registrovanih bolesnika i to 24% su bila hronična zapaljenska reumatska oboljenja, i 22% endokrinopatije, dok je 368 (21%) bolesnika bilo na GK terapiji. Učestalost ostalih faktora rizika prikazan u tabeli 1. Ukupno 935 (39%) bolesnika je imalo prelom (jedan i/ili više), sa loklizacijom preloma na kičmenom stubu 487 (31%), kukovima 298(27%) i 128 (12%) ručnom zglobo. Spontani prelomi kod srodnika prve linije je ukupno bilo 566 (22%), sa najčešćom loklizacijom preloma na kukovima kod 301 (52%). Na osnovu DEXA nalaza mineralna koštana gustina (BMD) je kod 2149 (90%) bolesnika bila u okviru osteoporoze, kod 235 (9%) ostopenije, a svega 15 (1%) bolesnika je imalo normalne vrednosti. Novootkrivenih osteoporoza je bilo 1213 (51%), a od ranije dijagnostikovanih bolesnika 734 (34%) lečeno osnovnom terapijom, dok je 855 (35%) je redovno uzimalo vitamin D i 799 (25%) kalcijum.

Tabela 1.

Faktori rizika	Da	Ne
Fizička aktivnost: u detinjstvu u odrasлом добу	1092(46%)	1297(54%)
	653 (27%)	1736(73%)
Redovno sunčanje	1202(50%)	1187(50%)
Unos mleka: u detinjstvu u odrasлом добу	1914(80%)	475 (20%)
	1779(74%)	610 (26%)
Pušenje cigareta	750 (31%)	1639(69%)
Smanjenje TV za više 3 cm	946 (40%)	1443(60%)
Kifoza	1366(57%)	1023(43%)

Zaključak: U toku četvorogodišnjeg registrovanja i praćenja bolesnika sa osteoporozom naša zapažanja i preporuke su:

1. Obratiti pažnju i na osteoporozu kod muškaraca, s obzirom na mali broj registrovanih.
2. Intezivirati i popularizovati fizičke aktivnosti, jer je uočen značajni nedostatak fizičke aktivnosti u detinjstvu, posebno u odrasлом добу.
3. Redovno sunčanje i zabrana pušenja cigara.
4. Adekvatno prepisivanje i kontrola uzimanja supstitucione terapije (D vitamin i kalcijum), s obzirom na ne uzimanje i ili povremeno uzimanje supstitucione terapije.
5. Prednost elektronskog upisa je brže i preciznije dobijanje podataka o bolesnicima, bolje praćenje vrednosti BMD (upisom predhodnih i budućih pregleda DEXA nalaza), bolji uvid u fizičku aktivnost i lokalizaciju preloma, praćenje vrednosti FRAX indexa i pojave novih preloma, kao i mogućnost brze obrade podataka uz pomoć statističkih analiza.

¹KBC "Bežanijska Kosa", Nastavna baza Medicinskog fakulteta, Beograd.

²Institut Hematologije KCS, Beograd. ³Institut za kardiovaskularne bolesti, Dedinje, Beograd

⁴GAK Narodni front, Beograd. ⁵Institut reumatologije, Beograd.

⁶Institut za medicinsku biohemiju, KCS, Beograd

PROJEKAT MNTR RS: MULTIDISCIPLINARNO ISTRAŽIVANJE GENETSKIH I STEČENIH ABNORMALNOSTI IMUNOLOŠKOG ODGOVORA ZA POJAVU SISTEMSKIH MANIFESTACIJA ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA / PRELIMINARNI IZVESTAJ

LJ. STOJANOVIĆ¹, A. ĐOKOVIĆ¹, I. ELEZOVIĆ², N. ILIJEVSKI³, Ž. MIKOVIĆ⁴,
B. PAŽIN⁴, N. DAMJANOV⁵, V. DOPSAJ⁶, D. POPOVIĆ-KUZMANOVIĆ¹,
N. STANISAVLJEVIĆ¹ I D. MARISAVLJEVIĆ¹

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) predstavlja autoimuno oboljenje koje se karakteriše prisustvom antifosfolipidnih antitela (aFL) udruženih sa pojmom arterijskih i venskih tromboza, i/ili akušerskom patologijom. Može se ispoljiti kao samostalno oboljenje kada se označava kao primarni (PAFS) ili u sklopu druge autoimmune bolesti (najčešće sistemskog eritemskog lupusa (SLE) kada se označava kao sekundarni AFS (SAFS). U retkim slučajevima može se ispoljiti kao generalizovana tromboza sa zahvatanjem više organa - katastrofični AFS (KAFS).

Cilj rada: Demonstracija preliminarnih rezultata nacionalnog projekta.

Materijal i metode: Projekat je započet januara 2011. godine i nastavak je prethodnog perioda od 2006. Prikupljeni su podaci o svim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama kod 374 bolesnika sa AFS: 291 PAFS (231): 79.3% žena i 20.78% muškaraca; prosečne starosti 45.60 ± 13.33 godina; i kod 116 SAFS: 98.2% žena i 1.8% muškaraca; prosečne starosti 46.29 ± 15.01 godina.

Rezultat: U PAFS grupi 30.0% bolesnika je imalo periferne venske tromboze, 10.4% periferne arterijske tromboze, 47.7% bolesnika je ispoljilo neurološke, 22.3% kardiološke, 16.5% plućne, 26.4% kožne, a 21.9% hematološke manifestacije. Kod bolesnika sa SAFS 20.2% bolesnika je imalo periferne venske tromboze, 8.8% periferne arterijske tromboze, čak 52.2% bolesnika je ispoljilo neurološke, 38.2% kardiološke, 13.1% plućne, 45.5% kožne a 32.4% hematološke manifestacije. Posebno je analizirana akušerska patologija. U PAFS grupi bilo je 75 trudnica i ukupno 186 trudnica sa 85.8% zdrave (živorodene) dece. Broj mrtvorodene dece (FMU) iznosio je 5.9% i zabeležen je kod trudnica koje nisu bile na antiagregacionoj ili antikoagulantnoj terapiji. U 15 bolesnikA bolest se ispoljila kao KAFS. U PAFS grupi bilo je 36.8% sa pozitivnim aCL-IgG At, 58.8% sa aCL-IgM, 31.9% sa pozitivnim β2GPI IgG i 39.3% sa pozitivnim β2GPI IgM At. 45.2% bolesnika je imalo pozitivan LA. U SAFS grupi 59.8% sa pozitivnim aCL-IgG At, 65.2% sa aCL-IgM, 42.1% sa pozitivnim β2GPI IgG i 43.9% sa pozitivnim β2GPI IgM At. 49.1% bolesnika je imalo pozitivan LA.

Zaključak: Preliminarni rezultati našeg nacionalnog projekta ukazuju na neophodnost multidisciplinarnog pristupa u tretmanu bolesnika sa AFS upravo zbog njegovih sistemskih manifestacija.

KRATKI SADRŽAJI
ORIGINALNIH RADOVA

REUMATOIDNI ARTRITIS I DRUGI ARTRITISI

USMENA SAOPŠTENJA

US 01.

POVEZANOST AKTIVNOSTI BOLESTI, INSULINSKE REZISTENCIJE I LIPIDNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA REUMATODNIM ARTRITISOM – pilot studija

P. OSTOJIĆ¹, D. BARTOLOVIĆ², A. CVIJOVIĆ¹, B. IVANOVIĆ³

¹Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za reumatologiju, ²Centar za biohemiju, KC Srbije, ³Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za kardiologiju KC Srbije

Cilj rada: Da se ispita povezanost aktivnosti bolesti, insulinske rezistencije (IR) i lipidnog statusa kod bolesnika sa reumatoидним artritisom (RA)

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 25 bolesnika sa RA (22 žene i 3 muškarca), prosečne starosti 55 godina, prosečnog trajanja bolesti 7 godina i 10 meseci. Bolesnici sa anamneističkim podatkom o aktuelnoj ili ranijoj malignoj bolesti, dijabetesu ili oboljenju jetre nisu uključeni u ovo istraživanje. Ispitane su razlike prosečnih koncentracija insulina, glukoze, holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola i trigliceridi u krvi, kao i razlika u IR kod bolesnika sa visoko aktivnim RA ($DAS_{28} \geq 5.1$), u odnosu na bolesnike sa niskom ili umerenom aktivnošću bolesti ($DAS_{28} < 5.1$). IR je merena HOMA indeksom (*Homeostatis model assessment, engl.*), koji se izračunava pomoću formule: $[glikemija našte (mmol/l) \times insulinemija našte (mU/l)] / 22.5$. Ispitana je jačina povezanosti (korelacije) između vrednosti DAS_{28} indeksa i navedenih biohemijskih parametara, kao i povezanost C-reaktivnog proteina (CRP) sa insulinemijom, IR, glikemijom i lipidnim statusom.

Rezultati: Nisku ili umerenu aktivnost bolesti imalo je 16 (64%) bolesnika, a njih 9 (36%) visoko aktivni RA. Nije bilo značajne razlike u prosečnoj vrednosti Indeksa telesne mase između bolesnika u dve podgrupe (26.0 vs 23.5, $p=0.26$), kao ni razlike u broju bolesnika koji redovno uzimaju kortikosteroide (50% vs 44.4%, $p=0.3$) i dnevne doze kortikosteroida (2.5 vs 3.3mg, $p=0.81$). U dve podgrupe bolesnika nije nađena statistički značajna razlika u prosečnoj koncentraciji insulina (10.16 vs 13.27 mU/l, $p=0.3$), glukoze (5.01 vs 5.54 mmol/l, $p=0.13$), ukupnog holesterola (5.98 vs 5.35 mmol/l, $p=0.23$), LDL-holesterola (3.67 vs 3.39 mmol/l, $p=0.57$) i triglicerida u krvi (1.38 vs 1.35 mmol/l, $p=0.78$). IR je bila nešto veća kod bolesnika sa visoko aktivnim RA (2.28 vs 3.57), ali razlika nije bila statistički značajna. Međutim prosečna vrednost HDL-holesterola bila je značajno niža ($p=0.048$) kod bolesnika sa visoko aktivnim RA (1.35 mmol/l) u odnosu na bolesnike sa niskom ili umerenom aktivnošću bolesti (1.68 mmol/l). Utvrđena je statistički značajna negativna korelacija ($r=-0.40$, $p=0.04$) između vrednosti DAS_{28} indeksa i koncentracije HDL-holesterola u krvi. Zabeležena je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između vrednosti CRP i insulinemije ($r=0.57$, $p=0.003$), CRP i IR ($r=0.59$, $p=0.002$), IR i glikemije ($r=0.66$, $p<0.001$), kao i negativna korelacija koja se graniči sa statističkom značajnošću između IR i koncentracije HDL-holesterola krvi ($r=-0.36$, $p=0.07$).

Zaključak: Bolesnici sa visoko aktivnim RA imaju niže koncentracije HDL-holesterola u krvi. Zabeležena je značajna pozitivna povezanost između CRP, IR, insulinemije i glikemije kod bolesnika sa RA, kao i negativna korelacija između IR i HDL-holesterola. Rezultati ove pilot-studije ukazuju da bi IR kod bolesnika sa aktivnim RA mogla povećavati rizik za razvoj tipa II diabetesa i kardiovaskularnih oboljenja, što će biti predmet daljeg istraživanja.

US 02.

**POVEZANOST VON WILLEBRAND-ovog FAKTORA I SUBKLIJIČKE
ATEROSKLEROZE U PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

G. RISTIĆ¹, VESNA SUBOTA², TOPLICA LEPIĆ³, BRANISLAVA GLIŠIĆ¹, M. ĆIRKOVIĆ¹,
MILAN PETRONIJEVIĆ¹, DUŠAN STEFANOVIĆ¹,

¹*Klinika za reumatologiju VMA, ²Institut za medicinsku biohemiju VMA,*

³*Klinika za neurologiju VMA*

Cilj: Ispitati povezanost faktora hemostaze (D dimer, von Willebrandov faktor (vWF), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1)) i prisustva subkliničke ateroskleroze u pacijanata sa reumatoidnim artritisom (RA) i niskim rizikom za kardiovaskularne bolesti (KVB).

Metod: ultrasonografsko merenje intimo-medijalnog kompleksa (intima-media thickness - IMT) je vršeno u nivou zajedničke, bifurkacije i unutrašnje karotidne arterije kod 42 bolesnice (normotenzivne, sa normalnim vrednostima glikemije i lipida) i 32 komparabilne zdrave žene. Vrednosti IMT-a iznad mean IMT+2SD u kontrolnoj grupi su tumačene kao prisustvo subkliničke ateroskleroze, a vrednosti IMT $\geq 1,5$ mm za prisustvo aterosklerotskog plaka. Klinička obrada je obuhvatila analizu aktivnosti bolesti i terapije, a laboratorijska određivanje markera inflamacije i faktora hemostaze.

Rezultati: Analizom cele grupe nađeno je da ispitanici sa subkliničkom aterosklerozom i/ili plakom imaju značajno veću aktivnost vWF u poređenju sa onim bez (130 ± 68 % vs. 97 ± 38 ; $p=0.026$; za plak 123 ± 57 % vs. 99 ± 45 , $p=0.028$). Ova povezanost je potvrđena u logističkoj regresiji za prisustvo subkliničke ateroskleroze ali ne i za plak (Tabela). Takođe je pokazano da je sam RA nezavisni faktor rizika. Analizom grupe obolelih nađeno je da bolesnice sa subkliničkom aterosklerozom imaju veću aktivnost vWF u odnosu na one sa normalnim IMT-om (133.5 ± 69.3 % vs. 96.1 ± 37.9 %, $p=0.024$) a predictivna vrednost vWF je potvrđena u logističkoj regresiji (Tabela).

Tabela: Univarijantna logistička regresiona analiza

	Svi ispitanici				Pacijenti sa RA			
	Sa subkliničkom aterosklerozom		Sa plakom		Sa subkliničkom aterosklerozom		Sa plakom	
	β	P	β	P	β	P	β	P
Starost	0.145	0.003*	0.152	0.003*	0.202	0.002	0.154	0.008*
vWF (%) aktivnosti)	1.290	0.026	0.897	ns	1.535	0.045	0.263	ns
Prisustvo RA	2.846	0.008*	1.352	0.049*				

β – koeficijent regresije

* - Takođe značajno i u multiploj regresionoj analizi ($p<0.05$)

Bolesnice sa plakom su takođe imale veću aktivnost vWF ali razlika nije bila signifikantna (114 ± 48 vs. 107 ± 56 , $p>0.05$). Takođe je važan nalaz pozitivne korelacije aktivnosti vWF sa marke-rima inflamacije ($p<0.01$). Pacijenti bez ateroskleroze i/ili plaka su imali duže trajanje RA, ali i više od dva puta duže trajanje imunosupresivne terapije. Vrednosti D-dimera, kao i aktivnost PAI-1 su

bile veće u ispitanika sa aterosklerozom i/ili plakom u poređenju sa onim bez, ali razlika nije bila značajna.

Zaključak: Pokazana je značajna povezanost aktivnosti vWF i subkliničke ateroskleroze u asimptomatskih pacijenata sa RA i njegova korelacija sa markerima inflamacije. Zato se vWF može smatrati markerom rane ateroskleroze i patofiziološka veza između inflamacije i oštećenja endotele.

US 03.

UTICAJ AKTIVNOSTI BOLESTI NA KOGNITIVNE FUNKCIJE OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

I. JEREMIĆ¹, N.PILIPoviĆ¹, P.OSTOJIĆ¹, S.ŽIVOJINOVIĆ¹, T.JOVIĆ¹

¹*Institut za reumatologiju, Beograd*

Reumatoidni artritis (RA) je hronična zapaljenska bolest koja zahvata sinovijske zglobove, može imati sistemske manifestacije, kao i značajne somatopsihičke posledice. Postojeća istraživanja se nedovoljno bave uticajem aktivnosti bolesti na neke od kognitivnih funkcija, čije je očuvanost bitna za uspešno izvršavanje mnogih svakodnevnih aktivnosti.

Cilj rada je ispitivanje povezanosti između nivoa aktivnosti RA i skora postignutog na MMSE testu (Mini Mental State Examination) koji ocenjuje kognitivni status.

Metod : Studijom preseka obuhvaćeno je 40 odraslih bolesnika sa RA, mlađih od 65 godina, bez pridružene zapaljenske reumatske bolesti i dijagnoze demencije bilo kojeg tipa. Prikupljeni su socijalno-demografski podaci, izračunati DAS28 skorovi, dok su u saradnji sa ispitivačem bolesnici bili ocenjeni kratkim testom kognitivnog statusa. Ispitana je korelacija nivoa DAS28 i MMSE skora upotrebom testa linearne regresije, kao i značajnost razlike postignutog MMSE skora između grupa bolesnika definisanih nivoom aktivnosti RA.

Rezultati : Najveći broj bolesnika (55%) je imalo bolest umerene aktivnosti (DAS28 4.2 ± 0.1). Njih 7 (17.5%) je imalo nalaz blagog kognitivnog deficit-a i svi su pripadali grupi sa visokom aktivnošću bolesti (DAS28 6.03 ± 0.75). Poremećaj kognitivnog statusa umerenog i teškog stepena nije otkriven kod nijednog bolesnika. Najniži prosečan MMSE skor (25.53 ± 2.53) je bio u grupi sa visokom aktivnošću RA.

Postoji visoko statistički značajno niži prosečan MMSE skor u grupi sa visokom aktivnošću u odnosu na one sa umerenom aktivnošću RA ($t = -3.38$, $p = 0.005$), a statistički značajno niži prosečan MMSE skor u grupi sa visokom u odnosu na one sa niskom aktivnošću bolesti ($t = -3.02$, $p = 0.013$). Statistički je značajno niža prosečna ocena za funkciju kratkoročne memorije u grupi sa visokom aktivnošću bolesti u odnosu na one sa niskom ($t = -2.04$, $p = 0.03$).

Nije otkrivena značajna korelacija ispitanih pridruženih faktora (godine starosti, godine trajanja RA, godine trajanja formalnog obrazovanja) i rezultata na MMSE testu. Prisutna je znacajna inverzna korelacija DAS28 vrednosti i ocena za funkcije paznje i racunanja ($r = -0.41$, $t = -2.8$, $p = 0.04$).

Pokazano je da postoji visoko statistički značajna negativna korelacija između nivoa aktivnosti RA i MMSE skora ($r = -0.6$, $t = -4.6$, $p < 0.0001$).

Zaključak : Bolesnici koji su imali visoku aktivnost RA pokazali su značajno lošije rezultate u okvirima blagog kognitivnog deficit-a u odnosu na preostale dve grupe : sa umerenom i niskom aktivnošću. Od svih kategorija od interesa za MMSE skor, funkcija radne memorije je značajno niža u grupi onih sa visokom aktivnošću u odnosu na one sa niskom. Obzirom na multifaktorijsnost uticaja na kognitivne funkcije, efekat varijabli, kao što su godine starosti bolesnika, trajanje RA i nivo

obrazovanja, je minimaliziran pokazanim neznačajnim uticajem na MMSE skor. U našoj grupi bolesnika pokazana je značajna negativna povezanost aktivnosti RA i ocenjenih funkcija pažnje i računanja, kao i visoko značajna negativna povezanost aktivnosti bolesti sa ukupnim rezultatom MMSE skora.

US 04.

EFEKAT JEDNOGODIŠNJE PRIMENE ANTI-TNF TERAPIJE NA MINERALNU KOŠTANU GUSTINU KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENIH METHOTREXATOM

M.BASARIĆ, N.PILIPoviĆ, S.ŽIVOJINOVIĆ, N.ROGANOVIĆ, S.PRODANOVIĆ,
G RADUNOVIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Proinflamotorni citokini imaju značajan uticaj na metabolizam kostiju u reumatoidnom artritisu (RA). Poznato je da faktor tumorske nekroze (TNF) povećava osteoklastnu i smanjuje osteoblastnu aktivnost, što dovodi do povećanja koštane resopkcije.

Cilj: Utvrditi efekat jednogodišnje primene anti - TNF terapije na mineralnu koštalu gustinu (BMD) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom lečenih methotrexatom (MTX).

Metod: Analizirano je 120 bolesnika (100 žena i 20 muškaraca) sa RA (dijagnoza je postavljena prema ARA kriterijumima), koji su predhodno bili na terapiji MTX najmanje 5 god i na terapiji glikokortikoida najmanje 3 meseca u dozi većoj od 5mg pronizona dnevno. Bolesnici su paralelno praćeni i podeljeni u dve grupe: I grupu čine 70 bolesnika kojima je uključena kombinovana terapija (MTX i etanercept 50mg nedeljno) i II grupa 50 bolesnika koji su nastavili monoterapiju (MTX). Ni jedna grupa bolesnika, za vreme ovog praćenja, nije bila na glikokortikoidnoj terapiji. Analizirane su demografske karakteristike (starosna i polna struktura, index telesne mase (BMI)), dužina trajanja RA. Mineralna koštana gustina (g/cm²) merena je na lumbalnoj kičmi na aparatu Lunar Prodigy Advance. Osteodenzitometrijsko (DEXA) snimanje rađeno je u obe grupe bolesnika, u vreme započinjanja terapije anti-TNF i nakon jedne godine lečenja. Ispitivane bolesnice su bile u generativnom periodu. U obradi podataka korišćene su statističke metode: SPSS i t-test i Mann-Whitney testa rankova.

Rezultati: Grupe su bile komparabilne po starosti(I grupa, $45,93 \pm 9,18$ god, II grupa $46,32 \pm 6,63$ god), polu (I grupa 84% žena i 16% muškaraca, II grupa 85% žena i 15% muškaraca), trajanju RA (I grupa $9,17 \pm 3,12$ god, II grupa $8,16 \pm 2,99$ god) i BMI na početku praćenja (grupa I, $25,6 \pm 5,3$ kg/m², a u II grupa $25,3 \pm 3,6$ kg/m²). Analiza vrednosti BMD u grupi I na početku ($1,153 \pm 0,14$) i nakon godinu dana praćenja BMD ($1,146 \pm 0,15$) pokazala je smanjenje vrednosti BMD, ali razlika nije bila statistički značajna, (t test, p = 0,112). U grupi II bolesnika, utvrđeno je statistički značajno smanjenje vrednosti BMD (t test, p = 0,001) između početne ($1,112 \pm 0,11$) i ponovljene BMD ($1,091 \pm 0,11$). Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju vrednosti BMD između grupe bolesnika sa kombinovanom terapijom i bolesnika sa monoterapijom (Mann-Whitney testa rankova, P= 0,012).

Zaključak: U ispitivanoj grupi bolesnika sa RA koji su pored MTX lečeni i anti TNF terapijom, nije utvrđeno statistički značajno smanjenje vrednosti BMD u toku godinu dana praćenja za razliku od bolesnika lečenih samo MTX. Bolesnici koji su bili i na anti-TNF terapiji imali su statistički značajno manji gubitak koštane gustine u poređenju sa bolesnicima lečenim samo MTX.

US 05.**EFEKAT ANTI TNF TERAPIJE NA MINERALNU KOŠTANU GUSTINU (BMD)
KOD BOLESNIKA SA SPONDILOARTROPATIJAMA**

S. NOVKOVIĆ, N. PILIPOVIĆ, P. OSTOJIĆ, B. STOJIĆ, D. PALIĆ-OBRADOVIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Proinflamacijski citokini u zapaljenskim reumatskim bolestima pored ostalih efekata imaju i negativno dejstvo na kost. Poznato je da TNF- α deluje na koštano tkivo tako što aktivira osteoklaste i na taj način ubrzava koštanu razgradnju.

Cilj: Cilj rada bio je da se ispita efekat anti TNF- α terapije na BMD, kod bolesnika sa spondiloartropatijama.

Metode: Ispitano je 78 bolesnika, muškog pola, koji boluju od spondiloartropatija (ankilozirajući spondilitis i psorijazna spondiloartropatija). Bolesnici su podeljeni u dve grupe: I grupa (48 bolesnika) primala je anti TNF- α lekove (Etanercept- 50 mg/nedeljno ili Adalimumab-40 mg/na II nedelje), a II- kontrolna grupa (30 bolesnika) nije bila na ovoj terapiji. U obe grupe mali broj bolesnika lečen je DMARD lekovima, a niti jedan bolesnik nije bio na terapiji glikokortikoidima (GK). BMD je meren DXA aparatom- Lunar Advance Prodigy, na kuku, na početku i nakon 18 meseci lečenja. Niko od ispitanika nije uzimao terapiju za osteoporozu.

Rezultati: Grupe su bile komparabilne po starosti (I: $40,2 \pm 11,0$ god., II: $43,2 \pm 10,8$ god.), dužini trajanja bolesti (I: $9,3 \pm 6,1$ god., II: $10,5 \pm 5,7$ god.) i broju bolesnika koji su bili na DMARD terapiji (I: 12,5 %, II: 11,4%). Prosečna vrednost BMD (g/cm²) na početku ispitivanja nije se značajno razlikovala između grupa (I: 0,938, II: 0,927, $p = 0,775$). Nakon 18 meseci u I grupi došlo je do značajnog porasta vrednosti BMD na 1,017 g/cm² ($p < 0,001$), a u II grupi vrednost BMD značajno se smanjila na 0,846 ($p < 0,05$). Na kraju praćenja u grupi bolesnika lečenih anti TNF terapijom, BMD je bila statistički značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$).

Zaključak: Primena anti TNF- α terapije u trajanju od 18 meseci u našoj grupi obolele od spondiloartropatija, dovela je do značajnog poboljšanja mineralne koštane gustine, za razliku od bolesnika koji nisu bili na ovoj terapiji.

POSTERI

P 01.

PREDIKTORI RANIH EROZIVNIH ZGLOBNIH PROMENA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

S. STOJANOVIĆ, A. STANKOVIĆ, A. DIMIĆ, J. NEDOVIĆ, B. STAMENKOVIĆ,
S. MILENKOVIĆ, V. SKAKIĆ, N. DIMIĆ

Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja', Niška Banja

Uvod: Zglobna destrukcija je osnovna morfološka karakteristika reumatoiznog artritisa (RA). Nastaje rano, u prvim mesecima bolesti i značajno određuje dalji tok i ishod RA.

Cilj rada: Utvrditi prognostički značaj demografskih karakteristika bolesnika, kliničke aktivnosti bolesti i biohemijskih markera seruma i sinovijske tečnosti za razvoj ranih destruktivnih zglobnih promena.

Materijal i metode: Prospektivna studija je obuhvatila 32 bolesnika sa ranim neerozivnim RA (prosečna dužina trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze bila je 9,27 meseci) i sinovitisom kolena. Na inicijalnim radiografijama šaka i stopala svih ispitanika nisu registrovane ciste i erozije. Dijagnoza RA je postavljena na osnovu revidiranih ACR kriterijuma iz 1987. god. Za vizuelizaciju ranih inflamatornih zglobnih promena korišćen je MR scen (0,2 T Artroscen, T1W i T2W sekvence). Kontrolne radiografije rađene su nakon godinu dana primene metotreksata (prosečna doza leka bila je $15,45 \pm 2,78$ mg nedeljno). Svim bolesnicima je rađena dijagnostička punkcija kolenskog zgloba sa evakuacijom sinovijske tečnosti (ST). Analizirali smo sledeće parametre ST: broj leukocita, koncentracija proteina, koncentracija glikoze, koncentracija RF i CRP-a, aktivnost matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9). Parametri seruma koji su uvršteni u model predikcije bili su: brzina SE, koncentracija RF, CRP-a, aktivnost MMP-9, koncentracija glikoze i ukupnih proteina, koncentracija anticitrulinskih proteinskih antitela - ACPA (određivana ELISA metodom). Analiziran je prediktivni značaj indeksa DAS 28 SE, prisustva A alela polimorfizma - 308 G/A gena za TNF alfa (određivan PCR metodom), trajanja bolesti i starosti bolesnika. Statistička obrada podataka rađena je u programu SPSS verzija 15,0.

Rezultati: U ispitivanoj grupi bilo je 7 (21,28%) muškaraca i 25 (78,12%) žena, prosečne starosti $60,59 \pm 11,29$ godina. Nakon godinu dana praćenja na kontrolnim grafijama kod 18 (56,25%) bolesnika registrovane su erozivne i cistične zglobne promene.

Rezultati univarijantne logističke regresije pokazuju da na nastanak erozija, izolovano, statistički značajno utiču starost bolesnika, trajanje RA, aktivnost bolesti - DAS 28 (SE), prisustvo A alela i aktivnost MMP-9 u sinovijskoj tečnosti ($p < 0,05$). Povećanje starosti bolesnika za jednu godinu za 11% povećava rizik za nastanak erozija, pod uslovom da vrednosti ostalih promenljivih budu nepromenjene, trajanje RA za 16%. Porast aktivnosti MMP-9 u sinovijskoj tečnosti za jednu jedinicu mere povećava šansu za nastanak erozije za 7%. Prisustvo A alela povećava rizik za nastanak erozija za 6,56 puta ($p < 0,05$), a porast DAS 28 (SE) za jedinicu mere povećava rizik 2,80 puta ($p < 0,05$).

Prediktori koji su u univarijantnoj analizi pokazali statističku značajnost uvršteni su u multivarijantni model logističke regresije. Statistički značajan doprinos ovom modelu daje jedino prediktorska varijabla DAS 28 (SE) ($p < 0,05$). Porast DAS 28 (SE) za jedinicu mere povećava rizik za nastanak erozija 3,46 puta ($p < 0,05$) pod uslovom da vrednosti ostalih promenljivih budu nepromenjene.

Zaključak: Starost bolesnika, aktivnost bolesti (DAS 28 SE), prisustvo A alela polimorfizma - 308 G/A za TNF alfa, aktivnost MMP-9 u sinovijskoj tečnosti bolesnika sa RA, udruženi su sa razvojem ranih erozivnih zglobnih promena. Najznačajniji prediktor razvoja erozivnog artritisa je aktivnost bolesti merena indeksom DAS 28 SE.

P 02.**POVEZANOST INDEKSA TELESNE MASE /BMI/ I KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA**

S. TOMASEVIĆ-TODOROVIC¹, K. BOSKOVIC¹, M. LAZAREVIĆ², K. FILIPOVIC², J. ZVEKIĆ-SVORCAN², S. PANTELINAC¹.

¹Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Klinički Centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerziteta u Novom Sadu, ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, Srbija

Uvod: Gojaznost kod obolelih od reumatoidnog artritisa može biti povezana sa aktivnošću bolesti, redukovanim funkcionalnim kapacitetom i kvalitetom života, ali ne i sa značajnjim oštećenjem zglobova.

Cilj rada: Procena indeksa telesne mase i kvaliteta života kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Materijal i metode: Ispitano 94 bolesnika (80 žena i 14 muškaraca), prosečne starosti 51.24 ± 8.33 godina. Pacijenti su lečeni u Klinici za rehabilitaciju i Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu. Za procenu kvaliteta života pacijenata sa RA su korišćeni SF36 kratka forma (SF-36), i vizuelna analogna skala (VAS), za bol i zamor. Na osnovu indeksa telesne mase (BMI) pacijenti sa reumatoidnim arhritisom su klasifikovani su u tri grupe: sa normalnom težinom (BMI < 25), sa prekomernom telesnom težinom (BMI 25-29.9) i gojazni (BMI ≥ 30).

Rezultati: 46 (48.94%) bolesnika od reumatoidnog artritisa je imalo normalnu telesnu težinu, 33 (35.11%) prekomernu težinu, a 15 (15,96%) je bilo gojazno. Gajazni pacijenti sa RA su imali lošiji kvalitet života u odnosu na pacijente sa normalnom težinom ($p \leq 0.001$). Gajazni bolesnici sa RA su imali veće skorove na skalama bola i zamora, kao i lošiji domen fizičkog funkcionisanja u odnosu na pacijente sa normalnom telesnom težinom ($p \leq 0.001$).

Zaključak: Korišćenje SF-36 upitnika za procenu kvaliteta života gojaznih pacijenata sa reumatoidnim artritisom pruža uvid u prirodu i obim uticaja indeksa telesne mase na zdravlje i pojedine segmente kvaliteta života. Gojaznost obolelih od reumatoidnog artritisa je povezana sa lošijim domenom fizičkog funkcionisanja u okviru kvaliteta života.

P 03.**UTICAJ OŠTEĆENJA ZGLOBOVA NA FUNKCIONALNU SPOSOBNOST BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

T. JANKOVIĆ, J. ZVEKIĆ-SVORCAN, M. LAZAREVIĆ, B. ERDELJAN, S. STOJKOVIĆ

Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Reumatoidni artritis je progresivno oboljenje koje dovodi do deformacije i destrukcije zglobova, koja se ogleda u poremećaju funkcionalne sposobnosti, umanjenju radne sposobnosti i pojavu invalidnosti. U preko 40% bolesnika već nakon 6 meseci aktivnosti bolesti mogu se naći koštane erozije, a posle 2 godine kod 75%. Smatra se da je za nastanak ireverzibilnog gubitka funkcije zgloba, potreбно najmanje 3-5 godina

Cilj rada: Utvrditi uticaj zglobnog oštećenja na funkcionalnu sposobnost bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Materijal i metode: Analizom je obuhvaćeno 100 RA bolesnika kojima je odredjivana funkcionalna sposobnost na osnovu upitnika za procenu zdrastvenog stanja – Health Assessment Questionnaire (HAQ) koji je sam bolesnik popunjavao. Ovaj upitnik ima 8 funkcionalnih delova koji se odnose na različite životne aktivnosti. Zbirni HAQ iznosi od 0-3. Na ovaj način su dobijene tri funkcione grupe:

I grupa – lako smanjenje funkcija svakodnevnog života; II grupa – ozbiljno oštećenje u svim sege-

mntima i III grupa – funkcionalna nesposbnost. Na osnovu radiografskih promena bolesnici su svrstavani u IV anatomska stadijuma po Steinbrockeru: I stadijum – osteoporoza zglovnih okrajaka, II stadijum lako suženje zglovnih prostora sa ili bez erozivnih promena. III stadijum znaci destrukcije hrskavice i kostiju, prisutnost deformiteta. IV stadijum fibroza ili ankiloza zglova + nalaz III stepena. Bolesnicima je određivana i prisutnost deformiteta

Rezultati: Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 bolesnika sa reumatoidnim artritisom, od kojih je 80 žena i 20 muškaraca, prosečne starosti $51,5 \text{ god. } \pm 9,6$. Bolest je u proseku trajala 11 god $\pm 8,4$. Najveći broj bolesnika 46% je imalo radiografske promene koje su odgovarale II anatomskom stadijumu. III anatomska stadijum je zabeležen kod 39% oboljelih a IV kod 11%. Samo 4% bolesnika imalo promene koje su odgovarale I.stadijumu. Pri proceni funkcionalne sposobnosti preko vrednosti HAQ indeksa, 40 bolesnika je imalo ozbiljna oštećenja u svim segmenima dok je 6 bilo funkcionalno nesposobno Lako smanjenje funkcionalne sposobnosti u okvirima svakodnevnog života imalo je 37% oboljelih dok je bez poteškoća bilo 17% bolesnika. U 69% bolesnika zabeleženo je prisutnost deformiteta, najčešće lokalizacije na zglobovima šaka (66%) i stopala (64%).

Zaključak: Analizom dobijenih podataka utvrđeno je postojanje visokog stepena korelacije između stepena anatomskega oštećenja i funkcionalne sposobnosti bolesnika, odnosno povećanjem stepena oštećenja zglobova dolazi do smanjenja funkcionalne sposobnosti oboljelih od reumatoidnog artritisa. Na funkcionalnu sposobnost oboljelih u velikoj meri utiče i postojanje deformiteta.

P 04.

UČESTALOST HIPERURATEMIJE ILI MANIFESTNOG URATNOG ARTRITISA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

B. VASIC , J. SVORAN-ZVEKIC, K. FILIPOVIC. P FILIPOV

Specijalna bolnica za reumatske bolesti , Novi Sad , Dom zdravlja Novi Sad

Uvod: Reumatoidni artritis kao najcesci i najznačajniji uzrok zapaljenja zglobova , neretko je udruzen sa drugim oblicima zapaljenskog sindroma. U toku pracenja , pacijenata sa reumatoidnim artritisom ,primecen je komorbiditet sa zapaljenjskim bolestima druge etiologije (metabolickim oboljenjima). Metabolicke bolesti podrazumevaju , nastanak artritisa na mestu talozenja soli mononatrijum urata, i uglavnom povisanim vrednostima acidum urikuma u krvi, sto nekada , u vreme precipitacije istih, ne mora da bude pravilo .

Cilj rada: Ispitati ucestalost uratnog artritisa ili hiperuratenije(koja se pre ili kasnije moze ispoljiti kao inflamatorni proces,sa precipitacijom soli mononatrijum urata),u pocetku, bez manifestnih zglovnih problema,u pacijenata lecenih od reumatoidnog artritisa. Nekada obe bolesti lice jedna na drugu, s obzirom na lokalizaciju (sake ili srednjji deo stopala). Klinicki nalaz ,seroloske pretrage, i RTG pokazatelji; potvrduju ili iskljucuju jednu od njih.

Materijal i metode: Retrospektivna studija koja je radjena u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, u Novom Sadu u periodu od (2008 - 2011) god , a obuhvatala je 568 pacijenata sa Reumatoidnim artritisom i isti broj pacijenata koji su imali mono ili poliartikularno oboljenje zglobova,degenerativne prirode.Incidanca oboljelih od gihta u vojvodjanskoj populaciji pokazala je nesto vecu ucestalost oboljevanja, i u kontrolnoj grupi sto se pripisuje gurmanskoj ishrani,a znatno veci u pacijenata sa RA .

Rezultati: U cilju realizacije retrospektivne studije radjene u pomenute cetiri godine, praci su pacijenti leceni LMRB; Metotrexatom, NSAIL i KP. Napominjem, da radom obuhvaceni pacijenti nisu bili na bioloskoj terapiji , vec je bolest kupirana kombinacijom MTX, NSAIL i KP. Kontrolnu grupu su sacinjavali pacijenti koji su imali degenerativna oboljenja a na terenu istih uratni artritis. Broj pacijenata obe grupe je bio po 568.(u prvoj grupi sa Ra bilo je 420 zena(st dobi 38-70) god. razlicite duzine trajanja bolesti i 148 muskaraca (st. dobi 40 -75 god.).

U kontrolnoj grupi bilo je 300 zena starosne dobi (od 50-70 god.) dok je pacijenata muskog pola bilo 268,(st dobi 48-75 god.).

Kao rezultat rada ; u prvoj grupi (sa RA),nadjeni je nesto veci procenat obolelih od gihta ili hiperuratemije nego u kontrolnoj grupi. Utvrđeno je da je u grupi sa RA bilo 1,89% ili 11 pacijenata koji su imali i metabolicku bolest , ili samo povisene vrednosti ac uricuma ,sto je dalo statisticki značajne vrednosti, $p < 0,01$. Incidencija prisustva metabolicke bolesti ,ili hiperuratemije u kontrolnoj grupi bila je 0,98% ili 7 pacijenata sto je nesto vise od opisanih nalaza u literaturi , sto se može obrazloziti, konzumiranjem namirnica bogatih purinima kao i nitritima bogatom ishranom, u vojvodjanskoj populaciji.

Zaključak: Povećana incidencija metabolickih zapaljenskih bolesti kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, može se pripisati manjoj perfuziji bubrežne membrane i vecim proteinškim strukturama, purinima, ili zaslicenoscu istih antigenskim kompleksima kao i sistemskom bolescu sa pri-druženim rizikom za mogucu bar jos jednu ASRB, koja kao novi pridruženi faktor ima u kasnijem toku renalnu insuficijenciju.

P 05.

UDRUŽENA POJAVA REUMATOIDNIH I KSANTOMATOZNIH NODULA KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM – prikaz bolesnice

M.ĐORĐEVIĆ¹, S.ŠERIĆ¹, J.SOPTA², R.PETROVIĆ¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd

Uvod: Reumatoidna noduloza je poznata komplikacija terapije metotreksatom (MTX) kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA). Javlja se najčešće na šakama u projekciji MCP i PIP zglobova kod bolesnika sa zadovoljavajućim odgovorom poliartritisa na MTX. Klinički vrlo slični reumatoidnoj nodulozi jesu ksantomi u pacijenata sa hiperlipoproteinemijom (HLP) za koje se zna da mogu imati muskuloskeletalne manifestacije u vidu epizodičnog akutnog migratornog artritisa ili hroničnog poliartritisa.

Cilj: Prikaz bolesnice sa reumatoidnim artritisom, hiperlipoproteinemijom i potkožnim čvoricima.

Materijal i metode: Primjenjeno je kliničko, laboratorijsko, radiografsko, ultrazvučno, patohistološko ispitivanje i pregled magnetnom rezonancijom.

Rezultati: Pacijentkinja T.P., starosti 58 godina. Boluje od RA od 1996. godine. U početku bolesti lečena je Hlorokvinom (HCQ), potom u kombinaciji sa solima zlata, a od 2003. MTX u dozi od 12,5mg nedeljno, uz povremenu aplikaciju depo preparata glikokortikoida i.m. Jun 2005. uz nisku aktivnost bolesti uočeni su i reumatoidni nodulusi (RN) u predelu pojedinih PIP zglobova, a već tokom septembra 2007. prisutni su brojni RN, kao i deformiteti tipa labudov vrat i Butonier. Zbog kliničkog i radiografskog pogoršanja bolesti septembra 2008. god. lečenje nastavljeno Pronisonom 7,5mg dnevno, MTX 15 mg nedeljno i HCQ 250 mg dnevno. Nakon godinu dana brojni RN iznad MCP, PIP i DIP šaka, na laktovima, menjaju izgled, na pojedinim mestima su čvršće konzistencije, beličasto prebojeni, a prisutni su i egzulcerisani čvorići na dorzumu 4.prsta i na palcu. Bi-ohumoralni sindrom tada miran. Oktobra 2011. u kliničkoj slici dominiraju sinovitisi zglobova šaka. U projekciji MCP, PIP, DIP i IF zglobova sa dorzalne i palmarne strane prisutni su potkožni čvorići sa ranicama na pojedinim prstima uz secernaciju žućkastog sadržaja. U laboratorijskim analizama SE 32, CRP 5, ostali parametri krvne slike i biohemije uredni osim holesterola 8.29...6.49, HDL 1.57, LDL 4.31, tgl 1.5. Na Rtg šaka i stopala prisutne tipične erozivne promene III anatomskega stadijuma. EHO šaka pokazao je brojne noduluse u potkožnom tkivu, uglavnom okruglaste, koji delom pokazuju kalcifikacije, po svojim UZ karakteristikama mogu odgovarati RN, ali se ne mogu isključiti drugi razlozi noduloze. Mikroskopski razmaz secerniranog sadržaja iz ranice na prstu po-

kazao je holesterolske kristale uz dominantno prisustvo ksantomskih ćelija. Konsultovani endokriolog dijagnostikovao je HLP. MRI pregled šaka isključio postojanje masnog tkiva u projekciji ispitivanog čvorića. Urađena je ekstirpacija potkožnog čvorića na dorzumu MCP II leve šake, a PH analizom verifikovani su brojni reumatoidni granulomi. MTX je definitivno isključen, a dalje lečenje je nastavljeno primenom malih doza GK, HCQ i statinima.

Zaključak: Udružena reumatoidna noduloza kao komplikacija primene MTX i akralna lokalizacija ksantoma se retko opisuju u kliničkoj praksi, a njihova tačna dijagnostika zahteva multidisciplinarni pristup.

P 06.

CAPLAN – COLLINETOV SINDROM - prikaz bolesnika (radiografska slika)

D. JABLANOVIĆ, S. ŠERIĆ, M. ŠEFIK-BUKILICA, N. GAVRILOV

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Pod Caplan - Collinetovim sindromom se podrazumeva udružena pojava pneumokonioze i reumatoidnog artritisa (RA). Sindrom je prvi put opisao Anthony Caplan engleski lekar iz Cardiffa 1953. godine kod rudara u ugljenokopima koji su istovremeno, pored pneumokonioze, bolovali i od RA. Slične se promene javljaju i kod radnika koji su izloženi neorganskoj prašini (najčešće silicijum, a moguće i azbest). Nastanak bolesti se tumači kao izmenjen tkivni odgovor na inhalirane agense. Bolest je češća kod muškaraca za razliku od samog reumatoidnog artritisa od koga češće obolevaju žene.

Cilj rada: Prikazivanje karakterističnih radiografskih promena kod bolesnika sa Caplanovim sindromom.

Bolesnik i metode: Prikazujemo 55-godišnjeg bolesnika, rudara u Borskom rudniku sa Caplanovim sindromom. Promene na šakama, stopalima i plućima su prikazane običnim radiografijama.

Rezultat: Bolesnik je star 57 godina. Na RI primljen zbog jutarnje ukočenosti, bolova i otoka sitnih zglobova šaka i stopala, bolova u ramenima, laktovima i kolenima. Bolesnik je, do penzionisanja, više od 20 godina radio u Borskom rudniku na poslovima jamskog kopača. Dijagnoza pneumokonioze (silikoze) i tuberkuloze je postavljena na Institutu za plućne bolesti (1995. g.) što je okarakterisano kao profesionalno oboljenje na Institutu za medicinu rada u Beogradu (1996.g.). Dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa je postavljena na Institutu za reumatologiju u Beogradu 2001.g. Na PA snimku pluća se uočavaju intenzivne trakaste i mrežaste senke i brojne nodularne senke, brojnije i intenzivnije u gornjim poljima, mestimično inkrustrirane kalcijumom. Hilusi podignuti, fibrozirani i kalcifikovani. Bronhoskopija sa ciljanom biopsijom dala je nespecifične promene koje mogu odgovarati silikozi pluća. Analiza respiratornih gasova u krvi: blaga hipoksemija. Na radiografijama šaka i stopala nađene su promene karakteristične za RA: Na šakama: suženje RC, IC, MCC, Pojedinih MCP i PIP sa erozivnim promenama u okrajcima. Na stopalima: Suženje MTP i IF palaca sa erozijama u okrajcima. Promene su i na šakama i stopalima simetrične.

Diskusija i zaključak: Prikazan je bolesnik sa pneumokoniozom (silikozom) i seropozitivnim reumatoidnim artritisom. Silikoza je dijagnostikovana na osnovu radne anamneze, tipične radiografske slike, bronhoskopskog nalaza, analize respiratornih gasova u krvi i dugotrajne profesionalne izloženosti silicijumu. Dijagnoza reumatoidnog artritisa je postavljena na osnovu tipične kliničke i radiografske slike uz pozitivan RF.

P 07.

INTRAARTIKULARNA PRIMENA RADIONUKLEIDA U LEČENJU PERZISTENTNOG SINOVITISA – prikaz slučaja

S. STOJKOVIĆ, K. FILIPOVIĆ, B. ERDELJAN, M. LAZAREVIĆ

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Uvod: Radijaciona sinovijektomija predstavlja lokalnu i minimalno invazivnu terapiju za lečenje perzistentnog sinovitisa, koji se javlja i u reumatoidnom artritisu (RA). Izvodi se na račun Fonda RZZO Srbije, a prema utvrđenim indikacijama Evropskog udruženja za nuklearnu medicinu / EANM/ iz 2003. god.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa RA bez adekvatnog odgovora na lečenje MTX i glikokortikoidima, kod koje je indikovana radijaciona sinovijektomija.

Materijal i metode: Analiza kliničkog toka bolesti, laboratorijskih nalaza, radiografije zglobova i funkcijskih testova.

Rezultati: Bolesnica, stara 57 godina, boluje od seropozitivnog RA preko 20 godina – III anatomska stadijum po Steinbrocker-u i II funkcionalna klasa. Lečena solima zlata, sulfasalazinom, uglavnom bila bez terapije glikokortikoidima. 2006.g. u terapiji uveden MTX 7,5 mg nedeljno, bolest svojom aktivnošću diktirala postupno povećanje doze do 12,5 mg. Od januara 2011.g. je sa sinovitisom levog kolena. Učinjena artrocenteza sa aplikacijom Diprophos-a u januaru i martu, što je rezultiralo padom vrednosti RAF: Se 76...52...23 CRP 86,3...pozitivan...negativan. U julu 2011.g. hospitalizovana zbog sinovitisa i hidropsa levog kolena, koji je dokazan i US nalazom. Učinjena radiografija levog kolena ukazala je na uznapredovalu femoro-tibijalnu i femoro-patelarnu artroznu. Uveden je Pronison 20 mg dnevno i praćene vrednosti RAF (Se 94...50...68 CRP 122,5...25,3...17,9), u dif.k.s. bila je bez usmerenja prema infekciji, zbog čega je isključen infekcijski artritis. Zbog gastrične nepodnošljivosti Pronison je zamjenjen u Nirypan u dnevnoj dozi 16 mg. Doza MTX je povećana na 15 mg nedeljno. Zbog hroničnog, perzistentnog sinovitisa levog kolena, praćenog hidropsom, a relativno mirnih ostalih zglobova indikovana je radijaciona sinovijektomija, koja je i učinjena 25.11.2011.g. sa aplikacijom 185 MBq Y90/5 mCi. Dnevna doza Nirypan-a postupno je smanjivana do isključenja krajem marta 2012.g. 1.03.2012.g. učinjena je artrocenteza levog kolena sa aplikacijom Diprophos-a, zaključeno da je efekat radijacione sinovijektomije levog kolena još uvek nepotpun, ali da ne postoje znaci akutne inflamacije. Praćeni su RAF od januara do maja 2012.g: Se 64...60...38...25 CRP Ø...6,6...3,4...negativan. Na poslednjem pregledu, u kliničkom nalazu levo koleno je bilo bez sinovitisa, kao i drugi zglobovi. Nedeljna doza MTX je ostala 15 mg.

Zaključak: Hronični sinovitis kolena, u sklopu dugogodišnjeg RA, koji je rezistentan na bažicnu terapiju i ponavljane artrocenteze sa aplikacijom kortikosteroida, usmerio je lečenje na radijacionu sinovijektomiju, kao jednu od metoda lečenja hroničnih sinovitisa, koja ima dokazan benefit po pitanju efikasnosti, podnošljivosti i sigurnosti. Terapija je kombinovana sa parenteralnim i intraartrikularnim ordiniranjem kortikosteroidea. Relativno mirni drugi zglobovi nisu uslovili povećanje doze MTX.

P 08.

UDRUŽENOST GAMA-GLUTAMIL HIDROLAZE (GGH) 354GG GENOTIPA SA TOKSIČNIM EFEKTOM METOTREKSATA NA KOSTNU SRŽ KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

V. MILIĆ¹, B. JEKIĆ², L. LUKOVIĆ², N. DAMJANOV¹,

G. RADUNOVIĆ¹, L. KOVAČEVIĆ¹, V. BUNJEVAČKI², I. NOVAKOVIĆ, M. KRAJINOVIĆ³

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za biologiju i humanu genetiku, Beograd, ³Istraživački centar Sainte-Justine, Montreal, Canada

Uvod: Metotreksat (MTX) je lek izbora u terapiji bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Zbog toga je često predmet interesovanja farmakogenetskih istraživanja, sa pretpostavkom da genetske varijacije enzima folatnog ciklusa doprinose varijabilnosti terapijskog odgovora. Gama-glutamil hidrolaza (GGH) katalizuje uklanjanje glutamata iz terapijski aktivnog kompleksa poliglutamata sa MTX. In vitro, GGH-354G>T polimorfizam (rs 719235) u promotornom regionu GGH gena povećava njegovu ekspresiju.

Cilj rada: Ispitivanje udruženosti polimorfizama GGH gena (354G>T, rs 719235) i efikasnosti i bezbednosti Metotreksata primjenjenog u lečenju bolesnika sa RA.

Metode: U prospективnu studiju je uključeno 184 bolesnika (prosečne starosti $58,0 \pm 10,2$ god.) sa aktivnim RA (prosečne dužine trajanja $48,9 \pm 39,9$ meseci) lečenih MTX-om (srednja doza 10mg/nedeljno), u trajanju najmanje 6 meseci. Suplementaciju preparatima folne kiseline (5-10mg/nedeljno) je dobijalo 99 (53,8%) bolesnika. Za procenu kliničkog odgovora je korišćen DAS 28 na početku terapije (DAS 0) i DAS 28 nakon 6 meseci terapije MTX-om (DAS 1). Efikasnost terapije je određena prema EULAR kriterijumima. Svi neželjeni događaji su beleženi tokom ispitivanja. Genetski polimorfizmi GGH (354G>T, rs 719235) su analizirani PCR-RFLP tehnikom. U obradi dobijenih podataka je korišćen SPSS statistički paket, verzija 17,0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Rezultati: U skladu sa EULAR kriterijumima, 146 (79,3%) bolesnika su klasifikovani kao responderi i 38 (20,7%) kao ne-responderi. Razlika između nedeljne doze MTX kod respondera (srednja doza 10,3mg/nedeljno) i ne-respondera (srednja doza 12,3mg/nedeljno) je bila statistički visoko značajna ($p < 0,000$). Analizom GGH (354G>T, rs 719235) genotipa utvrđeno je da je 50% bolesnika imalo GG genotip, 43% bolesnika GT genotip i 7% bolesnika TT genotip. Mutatni genotipovi GT/TT GGH su bili prisutni kod 70 respondera (47,9%) i 23 non-respondera (59,5%). Udruženost terapijske efikasnosti Metotreksata i genetskih polimorfizama nije bila statistički značajna ($p = 0,4$). Neželjeni događaji su zabeleženi kod 53 (31,2%) bolesnika, većina blagog (36 bolesnika) i umerenog intenziteta (12 bolesnika). Pet bolesnika je imalo teže neželjene događaje. Nije utvrđena statistički značajna korelacija između ukupne pojave neželjenih događaja i analiziranih polimorfizama ($p = 0,03$). Međutim, svih 8 bolesnika (100%) sa toksičnim efektom MTX na kostnu srž su bili nosioci GGH-354GG genotipa. Razlika u srednjoj dozi MTX-a kod bolesnika sa i bez neželjenih događaja (10,8mg/10,4mg nedeljno) nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajnu udruženost polimorfizma GGH (354G>T, rs 719235) sa toksičnim efektom Metotreksata na kostnu srž kod bolesnika sa RA. Zbog toga prisustvo GGH-354 GG genotipa može imati visoku prediktivnu vrednost za pojavu ovog neželjenog događaja. Ispitivanja u budućnosti su neophodna radi potvrde udruženosti GGH-354 G>T polimorfizma i toksičnosti.

P 09.**UPOREDNA ANALIZA AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA KOD BOLESNIKA LEČENIH BIOLOŠKOM I NEBIOLOŠKOM TERAPIJOM**

M.LAZAREVIĆ, B. ERDELJAN, J ZVEKIĆ-SVORCA., T. JANKOVIĆ

Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Biološko lečenje, zahvaljujući pozitivnom dejstvu na smanjenje aktivnosti bolesti postaje standard u tretmanu reumatoidnog artritisa (RA).

Cilj rada: Uporediti efekat lečenja bolesnika sa RA u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad koji su uz nebiološku dobijali i biološku terapiju, u odnosu na bolesnike lečene samo nebiološkom terapijom (metotreksat).

Materijal i metode:

Ispitivanje je obuhvatilo dve grupe od po 45 bolesnika, koji su bili upareni prema polu i starosti. Eksperimentalna grupa je pored nebiološke terapije dobijala i biološku terapiju (Actemra – 2 bol., Enbrel – 25 bol. i Mabthera -18 bol.), a kontrolna grupa samo nebiološku terapiju. Efekat lečenja je bio procenjen vrednostima DAS28 skora na početku, nakon godinu dana lečenja i ostvarenom razlikom u DAS28 skoru.

Rezultati: Analizirano je po 45 bolesnika u svakoj grupi (42 žene i 3 muškarca). Prosečna starost pacijenata u eksperimentalnoj grupi je bila 52 godine, a u kontrolnoj 53 ($p=0,539$). Prosečno vreme trajanja bolesti je bilo 5,3 godine odnosno 6,4 godine ($p=0,265$). Prosečne vrednosti sedimentacije su bile 27,5 odnosno 28,5 ($p=0,833$). Prosečne vrednosti RF su bile 23,6 odnosno 35,6 ($p=0,399$). Prosečna doza MTX je bila 15,0 mg u eksperimentalnoj grupi i 12,2 mg u kontrolnoj grupi. Na početku terapije prosečna vrednost DAS28 je bila 6,19 odnosno 5,50 ($p<0,001$), a posle terapije prosečna DAS28 vrednost je bila 4,30 odnosno 4,82 ($p=0,106$) (eksperimentalna prema kontrolnoj grupi). Analiza prosečne promene DAS28 na kraju terapije je pokazala statistički značajno ($p<0,001$) smanjenje vrednosti DAS28 skora u eksperimentalnoj grupi (-1,89) u odnosu na kontrolnu grupu (-0,67).

Zaključak: Dobijeni rezultati su potvrđili da terapija biološkim lekovima daje bolji efekat u lečenju RA kroz značajno veće sniženje aktivnosti bolesti u odnosu na nebiološku terapiju.

P 10.**POTENCIJALNI POKAZATELJI DOBROG ODGOVORA NA LEČENJE ETANERCEPTOM BOLESNIKA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM**
S. ŽIVOJINOVIĆ¹, N. DAMJANOV¹, M. GAJIĆ²¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Institut za statistiku, Medicinski fakultet u Beogradu

Uvod: TNF inhibitori danas su široko prihvaćeni u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritism. U kliničkim studijama i tokom desetogodišnje primene dokazana je njihova visoka terapijska efikasnost u lečenju aktivnih formi bolesti rezistentnih na klasične bolest modifikujuće lekove. Ipak kod 30-50% bolesnika, kombinovana terapija TNF inhibitorima sa methotrexatom je neefikasna.

Cilj: Cilj studije je bio da ispita značaj dužine trajanja bolesti i visine titra IgM-RF na učestalost postizanja remisije, odnosno niske aktivnosti bolesti kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom, lečenih etanerceptom u kombinaciji sa methotrexatom.

Metode: U toku godinu dana praćenja 130 bolesnika (110 žena i 20 muškaraca, prosečne starosti 49,3 godine), koji su dobijali Etanercept 50mg/nedeljno s.c. u kombinaciji sa methotrexatom (u prosečnoj dozi 9,8mg/nedeljno). Bolesnici su imali prosečnu dužinu trajanja bolesti 8,9 godina, a prethodna terapija sa prosečno tri bolest modifikujuća leka, uključujući i methotrexat, je bila neuspešna. Pre početka primene etanercepta 88% bolesnika je imalo visoku aktivnost bolesti (DAS28>5,1). Za oba obeležja posmatranja (dužina trajanja bolesti i titar RF-IgM), bolesnici su podeljeni u

po tri podgrupe u kojima je merena aktivnost bolesti (definisana kao DAS28-SE) u šestomesečnim intervalima. Na kraju je učinjeno poređenje prosečnih vrednosti DAS28 indeksa među ispitivanim podgrupama (za svako obeležje posmatranja), i određivana je učestalost postizanja remisije (definisane kao DAS28<2.6).

Rezultati: U odnosu na dužinu trajanja bolesti, bolesnici su podeljeni u tri gupe (do 5 godina trajanja, 5-10 godina i više od 10 godina trajanja bolesti). U sve tri gupe beleži se statistički visoko značajno smanjenje prosečne vrednosti DAS28 nakon 6 odnosno nakon 12 meseci lečenja. Nema statistički značajne razlike između prosečnih vrednosti DAS28 medju grupama nakon 6 odnosno nakon 12 meseci lečenja (6.15 na početku, 4.24 nakon 6 meseci i 3.51 nakon 12 meseci u I grupi; 6.31 početno, 4.17 nakon 6 meseci i 3.60 nakon 12 meseci u II grupi i 6.37 početno, 4.21 nakon 6 meseci i 3.69 nakon 12 meseci u III grupi). Ipak veći procenat bolesnika koji su postigli remisiju je u grupi bolesnika sa kraćim trajanjem bolesti (9.1% bolesnika je postiglo remisiju nakon 6 meseci, a 25% nakon 12 meseci u I grupi; 4% bolesnika nakon 6 meseci i 7.8% bolesnika nakon 12 meseci u II grupi i 3.8% bolesnika nakon 6 meseci i 6.25% bolesnika nakon 12 meseci u III grupi). U odnosu na titar RF-IgM (nefelometrijski metod), bolesnici su takođe podeljeni 3 grupe: I grupa sa titrom < 30IU/l; II grupa 30-100IU/l i III grupa > 100IU/l. Visoko statistički značajno je smanjenje prosečne vrednosti DAS28 nakon 6 kao i nakon 12 meseci lečenja bolesnika u sve tri podgrupe, ali nema statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima DAS28 medju grupama za oba vremenska intervala (5.99 na početku, 4.01 nakon 6 meseci i 3.57 nakon 12 meseci u I grupi; 6.35 početno, 4.45 nakon 6 meseci i 3.16 nakon 12 meseci u II grupi i 6.42 početno, 4.30 nakon 6 meseci i 3.67 nakon 12 meseci u III grupi).

Zaključak: Primena etanercepta kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom se pokazala efikasna (izraženo DAS28 indeksom), ali nije nadjena značajna povezanost boljeg odgovora na terapiju (definisanog kao prosečan DAS28-SE indeks) u odnosu na dužinu trajanja bolesti i u odnosu na titar RF. Zabeležen je procentualno veći broj bolesnika koji su postigli remisiju nakon 6 odnosno nakon 12 meseci lečenja u grupi bolesnika sa kraćim trajanjem bolesti (do 5 godina).

P 11.

TERAPIJSKI ODGOVOR NA ETANERCEPT U REUMATOIDNOM ARTRITISU ZAVISI OD -174G/C POLIMORFIZMA U GENU ZA IL-6

I. JANČIĆ¹, N. ARSENOVIĆ RANIN¹, M. ŠEFIK BUKILICA², S. ŽIVOJINOVIĆ²,
N. DAMJANOV², V. SPASOVSK³, S. SRZENTIĆ³, B. STANKOVIĆ³, S. PAVLOVIĆ³

¹Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, ²Institut za reumatologiju, Beograd,

³Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Beograd

Uvod: Anti-TNF terapija danas značajno doprinosi lečenju reumatoidnog artritisa (RA). Međutim, skupa je, izaziva neželjene efekte, a kod nekih pacijenata se ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor. Brojne farmakogenetske studije ispitivale su asocijaciju pojedinačnih genskih polimorfizama sa odgovorom na anti-TNF terapiju u RA, i do danas, ove studije su uglavnom bile usmerene na genetske varijacije u genu za TNF.

Uloga interleukina-6 (IL-6) u patogenezi RA široko je prihvaćena. Pokazano je da -174G/C IL-6 genski polimorfizam, koji se nalazi u promotoru gena za IL-6, utiče na ekspresiju ovog citokina. Takođe, pokazano je da prisustvo C alela korelira sa višim nivoima IL-6 in vivo. U ovom radu, postavili smo hipotezu da RA pacijenti sa C/C i G/C genotipom imaju teži oblik oboljenja usled povećane produkcije IL-6, i slabije odgovaraju na terapiju etanerceptom kod pacijenata sa G/G genotipom.

Cilj rada: Ispitati da li -174G/C interleukin-6 (IL-6) genski polimorfizam, za koji je ranije pokazano da korelira sa nivom IL-6, utiče na odgovor na terapiju etanerceptom kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA).

Materijal i metode: Ispitivana su 77 pacijenata sa aktivnim RA, pre i posle 6 i 12 meseci od početka terapije etanerceptom. Odgovor na terapiju je procenjivan prema kriterijumima Evropske lige protiv reumatizma (European League Against Rheumatism). Genotipizacija –174G/C IL-6 genskog polimorfizma kod RA pacijenata urađena je PCR-RFLP metodom, i procenjivan je uticaj datog polimorfizma na klinički odgovor na etanercept.

Rezultati: Posle 12 meseci tretmana, procenat respondera (pacijenti kod kojih se DAS28 skor popravio za > 1.2) bio je značajno veći kod pacijenata sa IL-6 –174G/G genotipom (95.7 %) u odnosu na one sa G/C (75.6 %) ili C/C (44.4 %) genotipom ($p = 0.006$ hi-kvadrat testom). Promena srednjih vrednosti DAS28 skora nije se značajno razlikovala između različitih genotipova.

Zaključak: RA pacijenti sa IL-6 –174G/G genotipom odgovaraju bolje na etanercept od pacijenata sa G/C ili C/C genotipom. Ovaj nalaz, ako se potvrди i u budućim studijama, ukazuje da bi –174G/C IL-6 polimorfizam mogao biti genetski marker za odgovor na terapiju blokatorima fakto-ra nekroze tumora α ; (tumour necrosis factor – alpha, TNF- α).

P 12.

SAVREMENO LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA ETANERCEPTOM – prikaz bolesnika

Z. PETKOVIĆ-MIRKOVIĆ¹, V. NESTOROVIĆ¹, T. NOVAKOVIĆ¹, S. MILINIĆ¹, M. FAJERTAG², B. DEJANOVIĆ¹, G. NIKOLIĆ¹

¹Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, ²Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

Uvod: Ukoliko konvencionalno lečenje bolest modifikujućim lekovima (BML) nije dalo adekvatno poboljšanje, savremeno lečenje reumatoidnog artritisa podrazumeva uključivanje bioloških lekova.

Cilj rada: bio je da se prati efekat lečenja Etanerceptom (Enbrel) kod bolesnice obolele od reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: Bolesnica L.G. starosti 61 godinu kojoj je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa (RA), postavljena 2007 god. S obzirom da lečenje metotrexatom i glikokortikoidima nije dalo zadovoljavajuće rezultate, upućuje se u Institut za Reumatologiju gde je 20.05.2008 god. započeto lečenje Enbrel ampulama 50 mg s.c. u nedeljnem režimu, prema protokolu lečenja RA. Terapiju je dobro podnosila, bez neželjenih efekata. Zbog hiruške intervencije(cholecystectomy laparoscopica) u ZC Kos Mitrovica, januara 2011 god. privremeno je prekinuta terapija Enbreloom, kada navodi da ima intenzivnije bolove u većini perifernih zglobova i jutarnju ukočenost koja traje duže od pola sata. Osim ubrzane SE i pozitivnog RF, laboratorijski nalizi su u fiziološkim granicama. Objektivni nalaz ukazuje na diskretan otok levog ručnog zglobova, palpatornu osjetljivost MCP2, kao i na ograničenu pokretljivost kolenih i ramenih zglobova. Nakon nastavka terapije Enbrelom dolazi do smanjenja bola i povećanja obima pokreta u zglobovima.

Rezultati: Tokom terapije Enbrelom postignuto je značajno kliničko poboljšanje, u smislu smanjenja aktivnosti bolesti u odnosu na početak lečenja. Pre uvođenja biološke teapije, DAS28 bio je 6.1, a nakon 49 meseci primene Enbrela, vrednost DAS 28 je 4.1.

Zaključak: Pravovremeno i višegodišnja primena Enbrela, kod naše bolesnice sa RA, pokazala je dobar terapijski odgovor i dovela je do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti.

P 13.

RITUKSIMAB U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA –prikaz bolesnika

M. MURATOVIĆ¹, M. CIMBALJEVIĆ²;

¹*Hitna medicinska pomoć Berane, ²Opšta bolnica Berane*

Uvod: Rituksimab (Mabtera) je genetičkim inžinjeringom dobiveno himeričko ljudsko/ mišje monoklonsko antitijelo, koje se specifično veže na CD20 antigen, te preko imunoloških mehanizama i direktnim indukovanjem apoptoze redukuje broj CD20+ ćelija. Dokazano je da broj perifernih B limfocita smanjuje se za oko 90% unutar tri dana nakon infuzije Rituximaba. Sobzirom da ove ćelije igraju važnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa, Mabtera pruža mogućnosti nove biološke terapije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Dokazano je da Mabtera u kombinaciji sa metotrexatom dovodi do signifikantnog poboljšanja simptoma kod pacijenata sa teškim oblikom reumatoidnog artritisa u odnosu na pacijente koji su na monoterapiji sa MTX.

Cilj rada: Ukažati na efikasnost i sigurnost kombinovane terapije Mabterom i MTX- om pacijenta sa teškom i aktivnom formom RA.

Materijal i metode: Prikaz slučaja M.A. životne dobi 24 godine, sa dijagnozom poliartikularnom formom RA, trećeg anatomskeg i funkcionalnog stadija. Do tada bila na terapiju dostupnim bolest- modifikujućim antireumaticima (DMARD), ali je i nakon tri godine od terapije bolest izrazito aktivna, sa laboratorijskim parametrima: SE 65/ 100, Le 12,5 , Er 4.7 , CRP 41. RF 98, DAS28- 7,5, VAS 80,. Nakon toga u terapiji uključen Mabtera dvije doze od 1000 mg i.v. u razmaku od dvije sedmice, uz odgovarajuću premedikaciju sa antireumaticima i kortikosteroidima. Nakon toga se nastavilo sa terapijom MTX u dozi 10 mg nedeljno. Pacijentkinja je dobro podnijela terapiju. Na kontrolnom pregledu verificuje se stabilna bolest sa parametrima aktivnosti bolesti: SE 20/50, CRP 12, RF 33, VAS 20, DAS 6,5.

Rezultati: liječenje prikazanog pacijenta potvrđuje efikasnost kombinovane terapije Mabtere i MTX- om. Terapija sa Mabterom je zbog visoke cijene dostupna samo malom broju pacijenata. Možemo reći da je ova terapija, posebno kod pacijenata sa teškim oblikom RA , otpornim na terapiju sa BML, efikasna i opravdana.

Zaključak: Ova terapija, posebno kod pacijenata sa teškim oblikom RA je efikasna i opravdana.

P 14.

TERAPIJSKI EFEKAT RASHLAĐENOG PELOIDA I VODE BANJE KOVILJAČE KOD BOLESNIKA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Z. GRUJIĆ¹, A. JOKIĆ¹, N. SREMČEVIĆ¹, LJ. ERCEGOVČEVIĆ¹, A. JOVANOVSKI²

¹*Specijalna bolnica za rehabilitaciju, Banja Koviljača, ²Zdravstveni centar, Šabac*

Uvod: Opšte je prihvaćen stav da je kod reumatoidnog artritisa (RA) kao zapaljenske reumatske bolesti, u aktivnom stadijumu, kontraindikovana primena toplih banjskih, terapijskih procedura. Time su ovi bolesnici bili uskraćeni za dokazan povoljan terapijski efekat banjskih prirodnih agenasa koji se ostvaruje zahvaljujući njihovom specifičnom mineralnom sastavu odgovornim za lekovita svojstva banjskog peloida i vode.

Cilj rada: Ispitati terapijski efekat rashlađenog peloida i vode Banje Koviljače kod bolesnika sa RA u fazi aktivne osnovne bolesti.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija kod dve grupe po 35 bolesnika sa aktivnim RA. Ispitivana grupa je u terapiji imala sumporoviti peloid i vodu u rashlađenom stanju a kontrolna grupa elektroterapiju i hidroterapiju vodovodskom vodom (četvoroćeljske kupke).

Obe grupe su imale kineziterapiju i terapiju niskofrekfentnim magnetnim poljem. Praćeni su sledeći parametri: vrednosti sedimentacije eritrocita (SE), bolesnikova procena intenziteta bola u šakama i kolenima, snaga stiska šaka i funkcionalna procena lokomotornog aparata.

Rezultati: U ispitivanoj grupi SE je smanjena za 16.54 mm/h a u kontrolnoj grupi za 1.89 mm/h. Razlika između grupa u smanjenju vrednosti SE posle lečenja je statistički visoko značajna, $p < 0.01^{**}$.

Intenzitet bola u šakama je u ispitivanoj grupi smanjen za 34.46 mm, a u kontrolnoj grupi za 16.29 mm što je statistički značajna razlika između grupa, $p < 0.05^*$.

Intenzitet bola u kolenima je u ispitivanoj grupi smanjen za 34.43 mm, a u kontrolnoj grupi za 15.40, što je takođe statistički značajna razlika između grupa, $p < 0.05^*$.

Povećanje snage stiska za obe šake značajno je i u ispitivanoj ($p < 0.01^{**}$) i u kontrolnoj grupi ($p < 0.05^*$). Razlika između grupa na kraju lečenja je statistički značajna ($p < 0.05^*$) u korist ispitivane grupe.

Bolesnici u ispitivanoj grupi su poboljšali vreme testa „ustani i hodaj“ za 2.38 sec ($p < 0.05^*$), a u kontrolnoj grupi za 0.88 sec ($p > 0.05^*$) i razlika između grupa je statistički značajna ($p < 0.05^*$).

Zaključak: Primena rashlađenog peloida i vode Banje Koviljače ima povoljan terapijski efekat kod bolesnika sa aktivnim RA na smirivanje zapaljenskog procesa u zglobovima, smanjenje intenziteta bola u šakama i kolenima i poboljšanje funkcijskog statusa zahvaćenih zglobova.

Novi postupak primene peloida i vode omogućava primenu banjskih terapija i kod bolesnika sa zapaljenskim reumatizmom u aktivnoj fazi.

P 15.

NISKOFREKVENTNO MAGNETNO POLJE I KINEZI TERAPIJA U POBOLJŠANJU FUNKCIJE REUMATOIDNE ŠAKE

M. JEREMIĆ, M. ZLATKOVIĆ-ŠVENDA

Institut za reumatologiju, Beograd

Reumatoiodni artritis (RA) je sistemsko zapaljensko oboljenje sa ranim kliničkim manifestacijama najčešće lokalizovanim na malim zglobovima šaka. Fizikalna terapija (FT) u RA je deo ukupnog lečenja. Magnetno polje niske frekvencije deluje antiedematozno, antiinflamacijski i analgetski. Uloga vežbi u borbi protiv invaliditeta je velika i mora biti individualno dozirana zavisno od stadijuma bolesti i konstitucije bolesnika.

Cilj rada je da se proceni dejstvo fizikalne terapije, odnosno niskofrekventnog magnetnog polja i kinez terapije na poboljšanje funkcije šake kod bolesnika sa reumatoiodnom artritisom.

Materijal i metod rada: Otvorenom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 69 bolesnika (20 muškaraca i 49 žena) strosne dobi od 28-70 godina života (46.02 ± 9.92) sa dijagnozom RA koji su ispunjavali kriterijuma Američkog reumatološkog udruženja. Bolest je trajala od 6 meseci do 25 godina (4.78 ± 4.01). Svi bolesnici su imali radiografiju obe šake i laboratorijske nalaze. Radiografske promene stepenovane su prema Steinbrokerovim kriterijumima. Sedam bolesnika imalo je prvi anatomske stadijum bolesti, 56 bolesnika imalo je drugi, a 6 bolesnika III anatomske stadijum bolesti.

Na osnovu kliničkog nalaza metodom randomizacije 69 bolesnika je podeljeno u dve grupe. Prvu grupu činilo je 11 muškarac i 26 žena starosti 28-70 godina (42.23 ± 7.83) trajanje bolesti 1-25 godina (4.23 ± 3.60). Ova grupa je lečena niskofrekventnim magnetnim poljem-obruč na obe šake i kinez terapijom. Drugu grupu činilo je 9 muškaraca i 23 žena starosti 30-68 godina (39.44 ± 11.73) i trajanja bolesti od 6 meseci do 23 godine (3.38 ± 1.32). Druga grupa je imala samo niskofrekventno magnetno polje-obruč na obe šake.

Terapija je primenjena pet puta nedeljno ukuno 10 terapija. Klinička procena bolesti vršena je pre započinjana terapije i posle 10 terapija.

Bolesnici u obe grupe nastavili su da uzimaju propisanu medikamentnu terapiju, bez intraartikularnih injekcija glikokortikoida.

Jačina bola šaka procenjena je vizuelnom analognom skalom (VAS) od 0-10, gde 0 pokazuje da nema bola, a 10 jak bol. Pokretljivost zglobova procenjena je mogućnošću da bolesnik skupi prste šake u prstohvat i palac udaljiti što više od drugih prstiju šake. Parametri su bodosani: 0-nema ograničenja, 1-neznatno do umereno ograničenje i 2- ozbiljno ograničenje. Bolna osetljivost zglobova procenjena je Ričijevim zglobnim indeksom: 0-nema bola; 1-tolerantan bol; 2-bolesnik se trgnuo na palpaciju; 3-bolesnik se trgnuo pri palpaciji i povukao šaku. Snaga stiska šake merena je manometrom.

Za statističku obradu podataka korišćen je SPSS program windows 16.

Rezultati: Podaci o ispitivanim parametrima pre i posle terapije dati su u tabeli 1.

Tabela 1. Posmatrani parametri pre i posle terapije

Posmatrani parametri	Grupa I		p	Grupa II		p
	pre terapije	posle terapije		pre terapije	posle terapije	
Bol	6.35	4.38	0 000	7.34	5.05	0 000
Pokretljivost zglobova	1.70	1.51	0 020	1.97	1.75	0.083
Osetljivost zglobova	2.22	1.09	0.003	2.56	1.08	0.01
Snaga stiska šake	104.95	150.77	0.001	116.97	137.22	0 001

Analiza je pokazala da je u obe grupe došlo do značajnog poboljšanja svih praćenih parametara u odnosu na stanje pre lečenja $P<0.001$.

Poređenjem rezultata posle terapije kod bolesnika koji su lečeni niskofrekventnom magneto terapijom i kinezi terapijom i onih koji su lečeni samo niskofrekventnim magnetnim poljem pokazalo je da su rezultati u prvoj grupi bili bolji, ali da ovo poboljšanje nije statistički značajno.

Zaključak: Kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom sa promenama na šaci primena nisko frekventne magneto terapije sama za sebe može dovesti do smanjenja bola, poboljšanja stiska šake i pokretljivosti zglobova, ali je u kombinaciji sa kinezi terapijom rezultat bolji, mada bez statističke značajnosti.

P 16.

PREVALENCIJA SPONDILOARTROPATIJA U SRBIJI

M. ZLATKOVIĆ-ŠVENDA¹, R. STOJANOVIĆ^{1,2}, S. GRUJIĆIĆ-ŠIPETIĆ^{2,3}, LJ. ŠOLEVIĆ⁴, V. PETROVIĆ⁵, D. NERIĆ-PORUBOVIĆ⁶, V. RISTANOVIC⁶, F. GUILLEMIN⁷

¹Institut za reumatologiju, ²Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, ³Institut za epidemiologiju,

⁴Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Kruševcu, ⁵Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Čačku,

⁶Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Užicu, ⁷INSERM – CIC-EC, Department of clinical Epidemiology and Evaluation- University Hospital, Nancy, France

Uvod: Pojedinačne studije istraživanja prevalencije spondiloartropatija (SpA) do sada su obavljene u više zemalja. Međutim, rezultati sprovedenih ispitivanja nisu uporedivi, pre svega

zbog različitih klasifikacionih kriterijuma, zbog različitih metoda istraživanja, kao i zbog različitih veličina ispitivanog uzorka. Prevalencija SpA u Srbiji do sada nije određivana

Cilj: Odrediti ukupnu prevalenciju SpA i pojedinih bolesti iz grupe SpA u Srbiji

Bolesnici i metode: Pod pokroviteljstvom EULAR-a, u više evropskih zemalja sprovedena je studija prevalencije SpA. Korišćen je jedinstveni, prethodno validirani telefonski Upitnik za ispitivanje prevalencije SpA sa uključenim ESSG kriterijumima. Odabrana su 4 grada iz različitih delova Srbije (Beograd, Čačak, Užice, Kruševac), sa ukupnim brojem prijavljenih telefonskih pretplatnika 747 274 (42% od svih telefonskih pretplatnika prijavljenih u Srbiji za 2007. godinu). Rezultativni uzorak od 9547 (1.3% od uzorka) telefonskih brojeva dobijen je određivanjem svakog 100-tog telefonskog pretplatnika. Adekvatno je pozvano 7659 ispitanika, ali je 1446 isključeno zbog neispunjavanja protokola studije.

Rezultati: Od ukupno 6213 anketiranih, 3950 (67,6%) je odgovorilo na Upitnik, 1045 (16,8%) je odbilo razgovor, a 1218 (26,9%) osoba nije nađeno. Nakon pregleda svih Upitnika, reumatolog je ponovo pozvao 571 ispitanika, od kojih je kod 11, na osnovu medicinske dokumentacije, utvrđeno da boluju od SpA. Na pregled je pozvano 66 osoba, od kojih je dijagnoza SpA postavljena kod još 5 bolesnika. Sirova prevalencija sa SpA u Srbiji iznosi 0.40 (0.23-0.65), odnosno 0.43 (0.16-0.94) za muški i 0.39 (0.19-0.72) za ženski pol. Standardizovana prevalencija u odnosu na populaciju Srbije (popis stanovništva 2002. godine) za SpA u Srbiji iznosi 0.32 (0.14-0.50), odnosno 0.34 (0.04-0.64) za muškarce i 0.31 (0.09-0.53) za žene. Standardizovana prevalencija za ankirozirajući spondilitis iznosi 0.08 (0.03-0.13), za psorijazni artritis 0.08 (0.03-0.13), za reaktivni artritis 0.11 (0.05-0.17), za enteropatski artritis 0.03 (0.00-0.06) i za nediferentovane SpA 0.02 (0.00-0.05).

Zaključak: U okviru studije EULAR-a, prevalencija SpA u Srbiji u skladu je sa rezultatima u Francuskoj, ali je niža nego u Litvaniji. Kod jedne trećine obolelih spondiloartropatije nisu prethodno bile dijagnostikovane, što ukazuje na značaj obuke lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti da prepoznaju ovu bolest, ali i edukacije obolelih da se na vreme jave lekaru.

P 17.

AKTIVNOST BOLESTI KOD PACIJENATA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM NAKON JEDNOGODIŠNJE PRIMENE ETANERCEPTA

I.JEREMIĆ, B.STOJIĆ, N.DAMJANOV

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Ankirozirajući spondilitis-AS je zapaljensko oboljenje kičmenog stuba sa lošim terapijskim odgovorom na klasične bolest modifikujuće antireumatske lekove. Pojavom inhibitora faktora nekroze tumora, započela je nova era u lečenju ovih pacijenata.

Cilj: Ispitati efekat jednogodišnje primene etanercepta kod pacijenata sa AS.

Pacijenti i metode: Sprovedena je prospektivna longitudinalna studija na 23 pacijenta (21 muškarac, 2 žene) sa ankirozirajućim spondilitisom, koji su bili lečeni sa 50mg etanercepta jednom nedeljno, tokom godinu dana. Prosečna starost pacijenata je bila 38 ± 9.5 , a prosečno vreme do postavljanja dijagnoze je bilo 4.7 ± 3.1 . Pre terapije, nakon 6 i 12 meseci bili su praćeni sledeći parametri: vizuelno analogna skala-VAS pacijenta za ukupnu aktivnost bolesti-PVAS, VAS lekara za ukupnu aktivnost bolesti LVAS, VAS noćnog bola-VASNB, Bath AS Functional Index-BASFI, Bath Ankylosing Disease Activity Index-BASDAI, Ankylosing spondylitis Disease Activity Score-ASDAS. Pacijenti sa ASDAS skorom manjim od 1.3 bili su klasifikovani kao bolest niske aktivnosti, sa skorom između 1.3 i 2.1 bolest umerene aktivnosti, između 2.1 i 3.5 bolest visoke aktivnosti i preko 3.5 bolest vrlo visoke aktivnosti. Promena ASDAS skora veća od 1.1 smatrana je klinički značajnom, dok je promena skora za 2 i više smatrana velikim poboljšanjem.

Rezultati: Nakon godinu dana lečenja PVAS opao je sa 5.72 ± 2.25 na 1.91 ± 2.06 ($p < 0.001$), LVAS sa 5.65 ± 2.13 na 1.5 ± 2.33 ($p < 0.001$), and VASNB sa 5.73 ± 2.98 na 1.39 ± 1.81 ($p < 0.001$). Na početku studije BASDAI je iznosio 5.90 ± 2.23 , BASFI 5.93 ± 2.20 and ASDAS-CRP 3.70 ± 1.09 . Nakon 6 meseci terapije BASDAI je iznosio $.65 \pm 2.17$ ($p < 0.001$), BASFI 3.59 ± 2.47 ($p < 0.001$) i ASDAS-CRP 1.73 ± 1.32 ($p < 0.001$). Dalji pad aktivnosti zabeležen je i nakon 12 meseci: BASDAI 1.49 ± 1.60 ($p < 0.001$), BASFI 2.42 ± 2.39 ($p < 0.001$), and ASDAS-CRP 1.31 ± 1.08 ($p < 0.001$). Pre početka studije $11/23$ (47.8%) pacijenata je imalo bolest visoke aktivnosti i $12/23$ (52.2%) pacijenata je imalo bolest vrlo visoke aktivnosti. Nakon godinu dana 12 pacijenata (52.2%) je bilo u remisijskom stanju, 17.4% je imalo bolest umerene aktivnosti, 13.0% bolest visoke aktivnosti i 4.3% bolest vrlo visoke aktivnosti. Na kraju studije 8.7% pacijenata nije imalo poboljšanje, 47.8% je imalo klinički značajno poboljšanje i 43.5% je imalo veliko poboljšanje.

Zaključak: Jednogodišnja primena etanercepta dovela je do značajnog pada u aktivnosti bolesti i značajnog funkcionalnog poboljšanja kod pacijenata sa AS.

P 18.

SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI RAJTEROVOG SINDROMA UZROKOVANOG BAKTERIJOM C. TRACHOMATIS

N. STRELIĆ¹, J. BOJOVIĆ¹, LJ. PAVLICA¹, B. MILIČIĆ², Z. MAGIĆ¹

¹VMA, Klinika za imunologiju I reumatologiju, ²Stomatološki fakultet, Beograd

Uvod: Posturetritisni reaktivni artritis (ReA) je mono- ili oligoarthritis koji nastaje posle urogenitalne infekcije prouzrokovane bakterijom Chlamydia trachomatis ili genitalnim mikoplazmama. Godinama se ovaj artritis svrstavao u grupu reaktivnih artritisa što podrazumeva da se uzročnik inicijalne infekcije ne nalazi u zglobovima i da antibiotici efikasni u lečenju urogenitalne infekcije nisu efikasni i u lečenju artritisa.

Cilj rada: Cilj ovog rada je utvrditi prisustvo i vijabilnost C. trachomatis u perifernoj krvi, sinovijskoj tečnosti i sinoviji bolesnika sa posturetritisnim oblikom Rajterovog sindroma (RS) uzrokovanim bakterijom C. trachomatis kao i značaj molekularne detekcije mikroorganizma za praćenje terapijske efikasnosti.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 42 bolesnika (14 žena, 28 muškaraca) životne dobi od 14 do 68 godina sa dijagnozom posturetritisnog oblika RS lečenih sinovijektomijom i anti-biotiskom terapijom na Klinici za reumatologiju, VMA. Identifikacija C. trachomatis u perifernoj krvi, sinovijskoj tečnosti i sinoviji kod svih bolesnika je rađena tehnikom lančane reakcije polimeraze (PCR-om) a vijabilnost bakterija i relativna ekspresija gena za protein topotognog šoka (hsp60) su utvrdjivane RT- i real-time PCR-om.

Rezultati: Kod $26/42$ (61,9%) bolesnika je identifikovana C. trachomatis barem u jednom od ispitivanih uzoraka (periferna krv, sinovija, sinovijska tečnost) pre početka terapije. U svim uzorcima koji su bili pozitivni na C. trachomatis pre početka terapije dokazana je vijabilnost. Kod $15/26$ (57,7%) bolesnika lečenih udruženom terapijom došlo je do eradicacije C. trachomatis dok je $11/26$ (42,3%) bolesnika imalo pozitivan PCR nalaz na C. trachomatis na kraju terapije sa potvrđenom vijabilnosti, ali smanjenom ekspresijom hsp60 gena.

Zaključak: Brza i pouzdana detekcija C. trachomatis je od presudnog značaja za ranu dijagnozu bolesti i pravovremeno uvođenje antibiotiske terapije. Na osnovu dobijenih rezultata možemo smatrati da je artritis u posturetritisnom obliku Rajterovog sindroma i infektivne a ne samo reaktivne prirode. Prisustvo vijabilnih bakterija je značajno za tok i lečenje bolesti.

P 19.**HRONIČNI PROLIFERATIVNI SINOVITIS ISPOLJEN KAO TIETZ-OV
SINDROM- prikaz bolesnika**

S. BALTIĆ, N. VUJASINOVIĆ-STUPAR, S. PAVLOV-DOLIJANOVIĆ, M. BASARIĆ,
S. PRODANOVIĆ, D. JABLANOVIĆ

Institut za reumatologiju u Beogradu

Uvod: Tietzov sindrom je bolni nesupurativni otok kostosternalnih, kostohondralnih ili sternoklavikularnih zglobova nepoznatog uzroka. Obično je benigne prirode ali treba isključiti druga oboljenja pri kojima može postojati zahvaćenost sternoklavikularnog zglobova (ankilozirajući spondilitis, reumatoidni artritis, osteoartritis, hiperostoza, metastaze).

Cilj rada: Prikaz slučaja bolesnika

Rezultati: Prikazana je bolesnica sa hroničnim proliferativnim sinovitismom čija je primarna manifestacija Tietze-ov sindrom desnog sternoklavikularnog zglobova. Bolesnica je stara 54 godine, razbolela se u 53. godini pojavom bola i otoka desnog sternoklavikularnog (SC) zglobova. Pregledana je od strane fizijatra i postavljena je dijagnoza Syndroma Tietze. S obzirom na održavanje tegoba urađena je MR desnog SC zglobova u kome su nađeni znaci sinovitisa i intraartikularnog izliva. Posle 6 meseci javlja se bol i ograničeni pokreti desnog ramena, a potom i levog. Upućena na Institut za reumatologiju radi konsultativnog pregleda. Kliničkim pregledom nađen je bolan, otečen i topao desni SC zglob sa diskretnim eritemom kože iznad zglobova, palpatorna osetljivost oba ramena, više desno, uz bolne i ograničene pokrete. KKS, SE, CRP, biohemski nalazi, imunološki nalazi (RF, ACPA, ANA) bili su u granicama normale. EHO pregled SC i akromio-klavikularnih (AC) zglobova pokazuje distenziju zglobne kapsule desno, sa sadržajem hipoehogenog izgleda. Unutar zglobnog prostora prikazuje se solidna formacija kružnog izgleda sa vidljivom opnom, unutar koje se registruju pojedinačni Power doppler signali. Ivična kost zglobnog okrajka narušenog integriteta - zglobne erozije multiplog karaktera. Na zglobnoj površini AC zglobova obostrano prisutno više erozija, izraženije desno. RTG pregled grudne kosti: sternalni okrajak desne klavikule kongruentan. Desni zglobni okrajak sternuma se ne prikazuje u celini, ima se utisak veće transparencije od levog. Najvećim delom se zglobni okrajak sternuma ne prikazuje zbog sumacije sa osificiranim hrskavicom levog rebra. U cilju isključenja limfoma urađena je CT pluća, nalaz je bio uredan. Po savetu ortopeda odlučeno je da se uradi biopsija desnog SC globusa. Nalaz biopsije je pokazao sinovijsku fibrozu i hijalinozu uz hronični, proliferativni sinovitis. Bolesnica nije zadovoljavala kriterijume za postavljane dijagnoze zapaljenskog reumatskog oboljenja, ali je potrebno dalje praćenje u tom pravcu. Lokalno data injekcija depo-glikokortikoida ostala je bez terapijskog odgovora.

Zaključak: Hronična klinička slika Tietze-ovog sindroma zahteva sveobuhvatnu dijagnostiku imajući u vidu da je ovo mogući atipični početak hroničkog zapaljenskog reumatskog oboljenja, ili malignog oboljenja kao što je limfom ili skvamocelularni karcinom pluća.

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

USMENA SAOPŠTENJA

US 06.

BOLNI SINDROMI I NJIHOVA POVEZANOST SA SIMPTOMIMA DEPRESIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

A. CVIJOVIĆ, P. OSTOJIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: značajni simptomi depresije nađeni su kod oko dve trećine bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc), a bol je prepoznat kao jedan od simptoma bolesti koji je značajno povezan sa poremećajem raspoloženja.

Cilj rada: da se ispita učestalost i intenzitet različitih bolnih sindroma kod bolesnika sa SSc i njihova povezanost sa simptomima depresije.

Bolesnici i metode: u istraživanje je uključeno 28 bolesnika sa SSc (24 žene i 5 muškaraca), prosečne starosti 58 godina, prosečnog trajanja bolesti 8 godina i 2 meseca. Ograničenu SSc imalo je 18 bolesnika, a 10 difuzni oblik bolesti. U ispitivanju prisustva, učestalosti i intenziteta različitih bolnih sindroma (glavobolja, odinofagija, bolovi u trbuhu, bolovi u grudima, mijalgije, artralgije, bol u toku napada Raynaud-ovog fenomena, dorzalgija i bolovi izazvani ishemijskim ranicama) korišćen je intervju kao naučni metod za prikupljanje podataka. Jačina bola ocenjena je na skali od 0-10. Ispitana je udruženost pojedinih bolnih sindroma sa postojanjem značajnih simptoma depresije kod bolesnika sa SSc. Prisustvo simptoma depresije ispitano je pomoću srpske verzije Bekove skale za procenu depresivnosti. U statističkoj obradi podataka korišćeni su Fišerov test apsolutne verovatnoće, χ^2 -test i Spirmanov test korelacije ranga.

Rezultati: svi ispitani bolesnici sa SSc tokom intervjua potvrdili su prisustvo makar jednog od ispitivanih bolnih sindroma. Najčešće su navodili bol u toku napada Raynaud-ovog fenomena – 78.6%, zatim dorzalgiju – 71.4%, artralgije – 67.9%, glavobolju – 57.1%, bol u grudima – 37.3%, mijalgije – 37.3%, bol izazvan ishemijskim ranicama – 32.1%, bol u trbuhu 25% i odinofagiju – 17.9%. Najviši prosečan intenzitet bola ($p<0.01$) ocenjen od strane bolesnika je bol izazvan ishemijskim ranicama (7.2), dok je bol pri gutanju po intenzitetu ocenjen kao najslabiji (2.8). Značajni simptomi depresije zabeleženi su češće kod bolesnika sa u odnosu na bolesnike bez pojedinačnih bolnih sindroma, ali razlika je statistički značajna samo kod mijalgije ($p<0.05$) i glavobolje ($p<0.05$). Simptomi depresije su značajno češće ($p<0.01$) zabeleženi kod bolesnika sa 5 ili više ispitanih bolnih sindroma (92.3%), u poređenju sa bolesnicima sa 3 ili 4 (44.4%), odnosno dva ili jednim aktuelnim bolnim sindromom (16.7%). Nađena je statistički značajna povezanost između intenziteta bola u grudima ($\rho=0.47$, $p=0.01$), bola izazvanog ishemijskim ranicama ($\rho=0.38$, $p=0.04$), bola u toku napada Raynaud-ovog fenomena ($\rho=0.58$, $p=0.01$) i intenziteta bola u leđima ($\rho=0.47$, $p=0.01$) sa indeksom depresivnosti. Nije utvrđena značajna povezanost indeksa depresivnosti sa intenzitetom drugih bolnih sindroma.

Zaključak: svi bolesnici sa SSc pate bar od jednog bolnog sindroma koji je ispitivan u ovom istraživanju. Najčešće su se žalili na bol u toku napada Raynaud-ovog fenomena, na dorzalgiju, artralgije i glavobolju, ali je bol izazvan ishemijskim ranicama ocenjen kao najjači. Istovremeno prisustvo većeg broja bolnih sindroma udruženo je sa češćim ispoljavanjem značajnih simptoma depresije. Nađena je značajna povezanost između jačine pojedinih bolnih sindroma i stepena depresivnosti.

POSTERI

P 20.

TRUDNOĆA KAO PROVOCIRAJUĆI FAKTOR SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA I SEKUNDARNOG ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA- prikaz bolesnika

R. MEĐEDOVIĆ, N MIKETIĆ, V VUJIČIĆ, S. ALIGRUDIĆ

Klinički centar Crne Gore, Podgorica

Uvod: SLE je kompleksna multisistemska autoimunska bolest, različitog kliničkog i imunoserološkog ispoljavanja. APS se često javlja u sklopu autoimunih oboljenja, posebno kada je u pitanju SLE. Trudnoća nerijetko može biti jedan od provocirajućih faktora za ispoljavanje brojnih oboljenja, pa i SLE

Cilj rada: Prikaz slučaja bolesnice kod koje je dijagnoza SLE i sekundarnog APS postavljena u trudnoći.

Materijal i metode: Kod bolesnice je sprovedeno kliničko, laboratorijsko i radiološko ispitivanje.

Rezultati: Bolesnica D.T. u januaru 2012. peti dan nakon prijevremenog porođaja i verifikovane anemije i trombocitopenije biva prevedena sa ginekologije na hematologiju, radi daljeg ispitivanja. U pitanju je III trudnoća i II porođaj, I porođaj je protekao uredno, a II trudnoća završena spontanim abortusom u I trimestru. Mjesec dana prije porođaja pacijentkinja primijetila fotosenzitivnu ospu po koži lica, izraženije opadanje kose, bolove u zglobovima i mišićima nogu i pojavu spontanih modrica po koži. Tokom posljednje trudnoće je liječena od hipertenzije. Pri prijemu, anemski i hemoragijski sindrom, laki eritem lica i pretibijalni edemi, ostali fizikalni nalaz uredan. Hemogram ukazao na makrocitnu anemiju i trombocitopeniju (Er 2.07, Hgb 86.2, Hct 0.22, MCV 106, Le 17.7, Tr 26). U biohumoralnom sindromu azotemija (urea 16.8, Crea 153), hipoproteinemija (TP 58, Alb 34), dislipidemija (Chol 6.86, Trig 4.17) i porast laktat-dehidrogenaze (LDH 617) uz uredan nivo bilirubina u krvi. U zapaljenskom sindromu ubrzana sedimentacija (SE 100), ostale analize biohumoralnog sindroma uredne. Direktan i indirektan Coombs test su bili pozitivni, verifikovan je i pad klirensa ureje i kreatinina (klirens uree 0.26, klirens kreatinina 0.75) uz proteinuriju (1.66g/24h). Parametri hemostaze, hormoni štitaste žlezde, virusni markeri, razmaz periferne krvi i mijelogram, kao i radiološke vizuelizacione metode su bili uredne. Zbog postavljene sumnje na postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva, bolesnica prevedena na reumatologiju radi daljeg ispitivanja i liječenja. Imunoseroške analize ukazale na porast vrijednosti antinuklearnih (ANA mrljasta 1:80) i antikardioličkih antitijela (aCL IgG 92.3, aCL IgM 15.0, anti β2GPI IgG 109, anti β2GPI IgM 10.4), uz pozitivan lupus antikoagulans (LA1 60.7, LA2 29.7), dok su ostala antitijela bila negativna. Na osnovu anamnestičkih podataka (fotosenzitivna ospu, opadanje kose, spontani abortus), fizikalnog nalaza (eritem lica, pretibijalni edemi) i rezultata sprovedenih pretraga (hemolizna anemija, proteinurija, pozitivnost antinuklearnih i antikardioličkih antitijela i lupus antikoagulansa), zaključeno da se kod pacijentkinje radi o sistemskom eritemskom lupusu sa pratećim sekundarnim antifosfolipidnim sindromom.

Zaključak: Pacijentkinja tokom hospitalizacije tretirana glikokortikoidima, uz ostalu simptomatsku terapiju i opšte stanje pacijentkinje i laboratorijski parametri su se popravili (Hgb 89, Tr 45, Biuret 0.78g/24h). Pacijentkinja je na redovnim kontrolama, i terapiji glikokortikoida (Pronison) i antimalarika (Plaquenil), uz adekvatnu gastroprotekciju, sa dobrom opsttim stanjem i smanjenjem aktivnosti bolesti.

P 21.**PRIKAZ SLUČAJA BOLESNICE SA SEKUNDARNIM ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM U POSTPARTALNOM PERIODU**B. VASIĆ¹, J. ZVEKIĆ-SVORCAN¹, K. FILIPOVIĆ¹, P. FILIPOV²¹*Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, ²Dom zdravlja, Novi Sad*

Uvod: Akušerska patologija uporedo sa trombozama je glavna klinička pojava antifosfolipidnog sindroma (AFS). Bolest se manifestuje kao primarna (PAFS) ili sekundarna u okviru sistemskih bolesti (SAPS).

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa anamnezom tromboembolijskih pojava i akušerske patologije kao prvog simptoma autoimune reumatske bolesti.

Materijal i metode: Osim kliničkog pregleda i uvida u prethodnu medicinsku dokumentaciju uradjena su imunoserološka ispitivanja.

Rezultati: Bolesnica J.P., stara 43 godine prvi put se javila reumatologu zbog simetričnog artritisa u predelu sitnih zglobova obe šake i Raunaudovog fenomena na šakama u aprilu 2012. Uvidom u medicinsku dokumentaciju je konstatovano da je 1994. godine, nakon prevremenog porođaja u 7-om mesecu trudnoće, imala postpartalnu flebotrombozu leve ilijakofemoralne vene. Tada je lečena antikoagulantnim lekovima, koji su kasnije prekinuti. 2006 g. je imala recediv flebotromboze iste lokalizacije, od tada je ponovo tretirana antikoagulansima. Dopunskom imunoserološkom dijagnostikom je zaključeno da se radi o SAFS (naverovatnije u sklopu Lupus-like sindroma) uz pozitivne nalaze: ANA, RF i aKL IgG i IgM klase. Započet je terapijski tretman kombinacijom antikoagulantnih lekova uz glikokortikosteroide i antimalarike.

Zaključak: Kod bolesnica sa pojmom tromboza u postpartalnom periodu je neophodno redovno praćenje od strana lekara više specijalnosti i obavezno ispitivanje antifosfolipidnih antitela zbog rizika od recidivantne tromboze.

P 22.**LUPUS ERYTHEMATOSUS SYSTEMICUS U STARIJEM ŽIVOTNOM DOBU – prikaz bolesnice**

V. PAJIĆ

Dom zdravlja Lučani, Lučani

Uvod: Sistemski eritemski lupus je autoimunsko oboljenje koje se odlikuje autoimunskim kliničkim ispoljavanjem i serološkim nalazom mnogobrojnih autoantitela. Bolest može zahvatiti svako tkivo ili organ, ali su najčešće pogodjeni koža, zglobovi, seroze, hematopoetsko tkivo, bubrezi i centralni nervni sistem. Od ove bolesti oboljevaju najčešće mlade žene.

Cilj rada: Prikazati bolesnicu obolelu u starijem životnom dobu od sistemskog eritemskog lupa.

Materijal i metode: Rađeno je kliničko i laboratorijsko ispitivanje.

Rezultati: Bolesnica stara 65 godina, javila se reumatologu zbog višegodišnjih artralgijskih, prolaznih artritisa, zamaranja, malaksalosti, trombocitopenije, pa je savetovana i hematološka obrada radi isključenja mogućih hematoloških uzroka trombocitopenije. Upućena je na Institut za reumatologiju u Beogradu.

Nalaz na prijemu: svesna, orjentisana, afebrilna, eupnoična, aniktericna. Koza i vidljive sluznice normalno prebojene, bez enantema. Na plućima normalan disajni šum, srčana radnja ritmična, tonovi jasni, bez šumova. TA: 160/120. EKG: Sinusni ritam, frekvencije 58/min. u minuti. Trbuš mek, polpatorno bolno neosetljiv. Jetra i slezina se ne palpiraju.

Na perifernim zglobovima bez jasnih artritisa. Perimaleolarni otoci.

Laboratorijski nalazi: SE-10, Er-4,08, Hgb-127, LE-9, Trombociti -89...130, glikemija 4,19, kreatinin 77, ALP-33, AST -13, ALT-14, K-3,4...4,0, kreatin klirens 1,83, proteini 0,002g/l..

Urin: ST-1020. Sediment:16-18 leukocita. UK-sterilna. C3-1,58;C4-0,33; ACLA IgG M-0,4,ACLA IgG 0,9. ANA-pozitivna 1:160 homogenog tipa,antiDNK>200.

EHO abdomena u granicama normale.

Kod bolesnice je otipočeto lečenje glikokortikoidima u dozi 0,5 mg/kg koja nije dovela do željenog porasta trombocita. Isključena je pseudotrombocitopenija i daljim povećanjem doze glikokortikoida došlo je do značajnog porasta broja trombocita (130) kada je uveden Imuran 100 mg/dan prve sedmice, a zatim 150 mg/dan.

Istovremeno je bolesnica bila na fizikalnoj terapiji i osećala se bolje. Korekcijom antihipertenzivne terapije došlo je do zadovoljavajuće kontrole krvnog pritiska.

Zaključak: Postavljena je dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa na osnovu višegodišnjih artralgijskih, prolaznih artritisa, trombocitopenije, pozitivnih ANA, anti DNK, kao i porasta trombocita i poboljšanja opšteg stanja bolesnice kao odgovor na terapiju glikokortikoidima i Imuronom.

P 23.

LEZIJA JETRE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM - prikaz bolesnika

D. Palić-Obradović¹, R. Stojanović^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakulteta

Uvod: Oštećenja jetre tokom sistemskog eritemskog lupusa (SLE) se retko javljaju i uglavnom se nalaze povišene vrednosti jetrinih enzima. Od oštećenja jetre u okviru SEL moguća je pojava ciroze jetre, hronični aktivni hepatitis, granulomatozni hepatitis, hronični perzistentni hepatitis, steatoza jetre.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa SLE manifestovanim klinički poliartritisom, eksudativnim pleuritisom, vaskulitisom očnog dna i znacima oštećenja jetre,

Bolesnik star 38g., razboleo se u 32. godini pojmom povišene temperature, bolnih otoka zglobova šaka, stopala, kolena, ramena, fotosenzitivne ospe kože lica i dekoltea, enantema. Lečen u Institutu za tropске i infektivne bolesti, odakle je po isključenju infektivne prirode oboljenja preveden u Institut za reumatologiju (IR). Dijagnoza SLE je postavljena na osnovu artritisa, fotosenzitivne ospe, enantema, lekocitopenije, visoko pozitivnih ANA i anti DNK antitela. Lečen je malim dozama glikokortikoida (GK) i antimalaricima. Godinu dana kasnije zbog pogoršanja opšteg stanja, otežanog disanja i jake glavobolje ponovna hospitalizacija u IR. Fizikalnim pregledom i radiografskim utvrđen je eksudativni pleuritis desno, na UZ abdomena hepatosplenomegalija, u laboratorijskim nalazima visok titar ANA-homogen tip i anti DNK antitela, povišene vrednosti jetrinih enzima: AST 205, ALT 175, γGT 545, LDH 720, uz normalne vrednosti alkalne fosfataze, amilaza i bilirubina. Antitela na HCV, HBS antigen i AMA su bila negativna. Pregled neurologa, EEG i MR endokranijuma su bili u granicama normale, dok su na očnom dnu nađeni znaci vaskulitisa po tipu "cotton wool" promena. Kod bolesnika nisu postojali klinički i laboratorijski znaci lezije bubrega niti antifosfolipidnog sindroma.

Primenjena je terapija visokim dozama GK- u pulsnim dozama, kao i pulsna doza ciklofosfamida 1000 mg mesečno, 6 meseci, a zatim još tri pulsa na dva meseca. Bolesnik je na terapiju odlično odreagovao, subjektivno i objektivno su se povukli znaci lezije jetre tokom prva dva meseca primenjene terapije. Nastavljen je sa primenom srednjih, a potom malih doza GK, antimalaricima a posle 1,5 godine terapije ciklofosfamidom, primenjen je azatioprim 100 mg dnevno. U međuvremenu zbog osteonekroze glave femura levo uspešno je ugrađena endoproteza kuka.

Bolesnik se duže vreme oseća sasvim dobro, objektivni nalaz, sve biohemiske i imunološke analize su u granicama normale.

Zaključak: U toku SLE kada se pojave znaci lezije jetre treba misliti na oštećenje u okviru same bolesti, posebno kada je praćeno i manifestacijama na drugim organima, kao i imunološkim parametrima. Svakako treba isključiti druge, prvenstveno infekcione i medikamentne uzroke oštećenja jetre.

P 24.

ROVELOV SINDROM - prikaz bolesnika

T. JOVIĆ¹, P. OSTOJIĆ¹, I.R. JEREMIĆ¹, D. MILČIĆ², J. PERIĆ²

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije

Uvod: Rovelov sindrom (Rowell's syndrome) predstavlja udruženost eritemskog lupusa (sistemskega, diskoidnega ili subakutnega) i multiformnog eritema uz određene imunoserološke karakteristike (pozitivna antinukleusna antitela mrljastog tipa imunofluoroscencije, pozitivan reumatoiodni faktor i pozitivna anti Ro i/ili anti La antitela). Rowell i saradnici su 1963. godine definisali ovaj sindrom. 2000. godine Zeitouni i saradnici predlažu nove, revidirane kriterijume za dijagnozu ovog sindroma: major kriterijumi uključuju eritemski lupus (sistemske, diskoidne ili subakutne), multiformni eritem i pozitivna antinukleusna antitela (ANA) mrljastog tipa imunofluoroscencije (IF), a minor kriterijumi su pozitivan reumatoiodni faktor (RF), pozitivna anti Ro ili anti La At i chilblain lupus. Za dijagnozu je potrebno da su ispunjena sva tri major i bar jedan minor kriterijum.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa Rovelovim sindromom.

Rezultati: Kod bolesnika u životnoj dobi od 44 godine prve tegobe u vidu bolova i otoka sitnih zglobova šaka i stopala, povišene telesne temperature, slabosti i malaksalosti javile su se u martu 2010. godine. Naknadno se javljaju i kožne promene u vidu „pečata i plikova“ na licu, trupu, ekstremitetima i u usnoj duplji. Hospitalizovan je u Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije, gde je zaključeno da se radi o multiformnom eritemu: diseminovane promene po tipu *erythema iris*. Test direktnе imunofluorescencije je bio negativan, a opis PH nalaza je bio: epiderm atrofičan i istanjen, umeren zapaljeni infiltrat perivaskularno, srednji nivo nekroze keratinocita. Urađene su laboratorijske analize: SE 80, leukociti 2,7...2,6...2,8 uz biohemiske nalaze u okviru referentnih vrednosti, ANA pozitivna. RTG pluća i PPD su bili uredni, a HSV, HIV, antiHCV, HbsAg i At na Mycoplasmu pneumoniae negativni. Neurološki nalaz je bio uredan, a nalaz oftalmologa: Kertokonjunktivitis sicca. Započeta je kortikosteroidna terapija (Pronison 30 mg) nakon čega dolazi do porasta broja leukocita. Hospitalizovan je u Institutu za reumatologiju jula 2010. godine. Dao je anamnestički podatak o izrazitoj fotosenzitivnosti. Pri pregledu su nađeni: poliartritis, diseminovani eritematozni plakovi „targetoidnog izgleda“ i eritematozne kruste na mukozi usana: Sedimentacija, krvna slika, biohemiski nalazi, urin i nalaz 24-očasovnog urina su bili uredni, ANA pozitivna 1:320 mrljasti tip IF, pozitivna anti Ro At, negativna antiDNK At, RF i anti La At, a C3, C4 i IK su bili u okviru referentnih vrednosti. Postavljena je dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa (otosenzitivnost, poliartritis, leukopenija, pozitivna ANA). Udruženost sistemskog eritemskog lupusa, multiformnog eritema, pozitivnih ANA mrljastog tipa IF i pozitivnih antiRo At shvaćena je kao Rovelov sindrom.

Date su srednje doze kortikosteroida (Pronison 40 mg) uz antimalarik. Na primjenjenu terapiju bolesnik je subjektivno i objektivno bolje. Nakon smanjivanja doze kortikosteroida nastupa pogoršanje u vidu pojave novih promena po koži, zbog čega je povećana doza kortikosteroida, ali kožne promene i dalje perzistiraju, te je uveden i azatioprin. Postepeno dolazi do regresije promena, uz uredne laboratorijske nalaze.

Zaključak: Do sada je u literaturi objavljeno preko 80 slučajeva Rovelovog sindroma, ali svega 20-ak ispunjava predložene kriterijume. Aktuelna je polemika da li je Rovelov sindrom zapravo „maskirani” lupus, ili je u pitanju samo koincidencija eritemskog lupusa i multiformnog eritema, a veliki je broj onih koji se zalaže da se ovaj sindrom posmatra kao zaseban klinički entitet.

P 25.

STEPEN TEŽINE SKLERODERMNIH PROMENA I PERIFERNE MIKROANGIOPATIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM U ODносУ NA DUŽINU TRAJANJA BOLESTI

M. ZLATANOVIĆ, N. DAMJANOV, S. PAVLOV-DOLIJANOVIĆ, P. OSTOJIĆ,
K. SIMIĆ-PAŠALIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Cilj: Da se ispita stepen i progresija oštećenja kože i periferne mikroangiopatije, kao odraz aktivnosti u odnosu na dužinu trajanja bolesti kod bolesnika sa ograničenom i difuznom formom sistemske skleroze.

Metod: U ispitivanje je uključeno 80 bolesnika sa sistemskom sklerozom, 71 žena i 9 muškaraca. Dvadeset dva bolesnika (27.5%) imalo je difuzni, a pedeset osam (72.5%) limitirani oblik bolesti. Prosečna starost ispitanika iznosila je 53.32% godine (od 24 do 70g.), a prosečno trajanje bolesti bilo je 8.68 godina.

Kod svih bolesnika ocenjen je stepen zahvaćenosti kože sklerodermnim promenama na osnovu modifikovanog Rodnanovog kožnog indeksa (mRSS) i brzina napredovanja kožnih promena na osnovu indeksa progresije kožnih promena (skin progression index) koji je izračunat iz odnosa mRSS i dužine trajanja bolesti u godinama. Kod svih bolesnika učinjena je procena stepena oštećenja periferne mikrocirkulacije na osnovu kapilaroskopskog pregleda.

Rezultati: Prosečna vrednost mRSS je iznosila 10.6 ± 6.4 , a prosečna vrednost brzine napredovanja kožnih promena iznosila je 3.1 ± 5.0 godišnje. Bolesnici sa limitiranim oblikom bolesti imali su duže trajanje bolesti u odnosu na bolesnike sa difuznom formom, ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p > 0.05$). Bolesnici sa difuznom oblikom sklerodermije i trajanjem bolesti do 5 godina, imali su značajno veće vrednosti mRSS (14.91 vs. 8.88; $p < 0.01$) i značajno veću brzinu napredovanja sklerodermije (4.86 vs. 2.38; $p < 0.01$) u odnosu na bolesnike sa limitiranim oblikom. Nakon pete godine trajanja bolesti razlika je i dalje bila prisutna, ali nije bila statistički značajna ($p > 0.05$).

Dvadeset bolesnika (29.9%) je imalo aktivni tip kapilaroskopskih promena, dok je 54 (68.8%) bolesnika imalo kasni tip promena, jedan bolesnik je imao nespecifične promene, a nijedan nije imao normalan nalaz. Bolesnici sa difuznom formom bolesti imali su češće teži stepen mikroangiopatije (86.4% vs. 61.8%), dok je umereno teška mikroangiopatija bila zastupljenija u ograničenoj formi bolesti (13.6% vs. 36.5%), ali ove razlike nisu bile statistički značajne posmatrano u odnosu na dužinu trajanja bolesti.

Zaključak: Na osnovu naših rezultata, bolesnici sa difuznom formom sistemske skleroze imali su veće vrednosti modifikovanog Rodnanovog skin skora i indeksa progresije kožnih promena tokom prvih 5 godina trajanja bolesti u odnosu na bolesnike sa ograničenom formom, ali ta razlika u daljem toku bolesti nije bila od značaja. Kod bolesnika sa difuznom formom SSc značajno je češće zastupljen teži stepen mikroangiopatije koji nije bio u zavisnosti od dužine trajanja bolesti posmatrano u odnosu na oblik bolesti.

P 26.

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ SKLEROERMNOG TIPO KAPILAROSKOPSKIH PROMENA, ANTICENTROMERNIH ANTITELA I ANTITELA NA TOPOIZOMERAZU I ZA RAZVOJ VEOMA RANE SISTEMSKE SKLEROZE

S. PAVLOV-DOLIJANOVIĆ, N. DAMJANOV, N. VUJASINOVIĆ STUPAR, S. BALTIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Predloženi glavni kriterijumi za dijagnozu veoma rane sistemske skleroze (SSc) od strane EU-STAR grupe su Raynaudov fenomen (RP), pozitivna autoantitela (antinukleusna, anticentromerna [ACA], antitela na topoizomerazu I [ATA]) i sklerodermni tip (SD tip) kapilaroskopskih promena (KP). S obzirom da ovi kriterijumi još uvek nisu i zvanično potvrđeni, cilj rada je bio da se ispita prognostički značaj SD tipa KP, ACA i ATA za razvoj veoma rane SSc kod ispitanika sa primarnim RP.

Metod: Iz grupe od 3029 bolesnika sa primarnim RP koji su prospektivno praćeni 1 do 10 godina nakon prvog kapilaroskopskog pregleda, izdvojena je grupa od 497 bolesnika kojima su urađena ACA i ATA. Retrospektivnom analizom identifikovano je 159 bolesnika sa SSc i 338 bolesnika sa drugim dijagnozama koji su činili kontrolnu grupu (93 sa primarnim RP, 76 sa suspektnim sekundarnim RP, 76 sa nerazjašnjrenom sistemskom bolešću vezivnog tkiva, 29 sa Sjögrenovim sindromom, 23 sa overlap sindromom, 15 sa sistemskim eritemskim lupusom, 9 sa reumatoидним artritom, 9 sa mešovitom bolešću, 4 sa sistemskim vaskulitisom i 4 sa polimiozitisom). ACA su određivana metodom indirektne immunofluorescencije na HEp-2 podlogama. ATA su određivana ELISA testom. Rezultati ACA i ATA su kategorizovani kao pozitivni ili negativni.

Kapilaroskopski nalaz je podeljen u tri tipa: normalan, nespecifične promene i sklerodermni tip. Računati su senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV), odnos šansi (OŠ), odnos verodostojnosti pozitivnog testa (OV+), odnos verodostojnosti negativnog testa (OV-) i analizirana je površina ispod ROC krive.

Rezultati: SD tip KP je imalo 95% bolesnika sa SSc i 23% bolesnika kontrolne grupe. SD tip KP je bio značajno udružen sa budućim razvojem SSc ($p=0,00001$) sa Sn 95%, Sp 77 %, PPV 66%, NPV 97%, OŠ 62, OV+ 4.12, OV- 0.007, površina ispod ROC krive 0,819.

ACA nađena kod 41% bolesnika sa SSc i kod 34% bolesnika kontrolne grupe nisu bila značajno udružena sa budućim razvojem SSc ($p=0,1875$) sa Sn 41%, Sp 66%, PPV 36%, NPV 70%, OR 1.32, OV+ 1.19, OV- 0.90, površina ispod ROC krive 0,538.

ATA nađena kod 36% bolesnika sa SSc i kod 4% bolesnika kontrolne grupe su bila značajno udružena sa budućim razvojem SSc ($p=0,0000$) sa Sn 36%, Sp 96%, PPV 81%, NPV 76%, OR 15.13, OV+ 9.32, OV- 0.67, površina ispod ROC krive 0,777.

Udruženi nalaz SD tipa KP i ACA imalo je 40% bolesnika sa SSc i 13% bolesnika kontrolne grupe. Ovaj nalaz je bio značajno povezan sa budućim razvojem SSc ($p=0,0001$) sa Sn 40%, Sp 86%, PPV 58%, NPV 75%, OR 4.27, OV+ 2.98, OV- 0.70, površina ispod ROC krive 0,668.

Udruženi nalaz SD tipa KP i ATA imalo je 33% bolesnika sa SSc i 2% bolesnika kontrolne grupe. Ovaj nalaz je bio značajno povezan sa budućim razvojem SSc ($p=0,0001$) sa Sn 33%, Sp 98%, PPV 88%, NPV 76%, OR 23.64, OV+ 16, OV- 0.68, površina ispod ROC krive 0,819.

Zaključak: Sklerodermni tip kapilaroskopskih promena i ATA su dobri nezavisni pokazatelji budućeg razvoja SSc i važi testovi kod osoba sa RP u cilju identifikovanja onih sa visokim rizikom od razvoja sistemske skleroze. Anticentromerna antitela nisu obavezno udružena sa razvojem SSc i mogu se naći i kod bolesnika sa drugim sistemskim bolestima, ali njihova udruženost sa SD tipom KP ukazuje na povećan rizik od mogućeg razvoja sistemske skleroze.

P 27.

ODREĐIVANJE I KVANTIFIKOVANJE SINOVIJALNE INFLAMACIJE NA ŠAKAMA U SISTEMSKOJ SKLEROZI PRIMENOM MAGNETNE REZONANCIJE

B. STAMENKOVIC¹, A. STANKOVIC¹, A. DIMIC¹, N. DAMJANOV², D. MENKOVIC¹,
J. NEDOVIC¹, S. STOJANOVIC¹, S. MILENKOVIC¹

¹Klinika za reumatologiju, Institut Niska Banja; Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

²Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Magnetna rezonancija (MR) je korisna metoda za određivanje i kvantifikaciju sinovijalne inflamacije i zglobovnog oštećenja u sistemskoj sklerozi (SSc), sa boljom preciznošću u odnosu na radiografiju. Rano, agresivno lečenje inflamacije može prevenirati zglobovno oštećenje i poboljšati ishod i kvalitet života.

Cilj rada: Utvrditi inflamaciju sinovije i kvantifikovati inflamatorne promene šake i ručja primenom MR u SSc; odrediti odnos nalaza MR sa kliničkim i radiografskim nalazom kod bolesnika sa SSc.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 82 bolesnika sa SSc (77 žena, 5 muškaraca, prosečne starosti 54 god.), kod kojih je na dominantnoj šaci i ručju primenjena nisko frekventna MR sa kontrastnim sredstvom gadolinijumom. Analizirane su inflamatorne promene: koštani edem, sinovitis, marginalne erozije i tenosinovitis. OMERACT RAMRIS sistem skorovanja korišćen je za kvantifikovanje navedenih inflamatornih promena. Kliničkim pregledom analizirani su: artikularni, periartikularni bol, otok zglobova šake i ručja, trenje tetiva i prisustvo kontraktura zglobova. Standardna AP i profilna radiografija šaka i ručja urađena je kod svih bolesnika sa SSc. Radiološki, evaluirane su promene na zglobovima (suženje zglobovnog prostora, erozije, sinovitis), mekom tkivu (kalcifikacije, tenosinovitis) i kostima (koštana demineralizacija, osteopenija).

Rezultati: 14/82 (17,1%) bolesnika imalo je klinički prisutan sinovitis, 66/82 (80,5%) artralgiјe, 12/82 (14,6%) trenje tetiva i 28/82 (34,1%) kontrakte zglobova. Inflamatorne promene viđene na MR imalo je 65/82 (79,3%) bolesnika, od toga 64/82 (78%) sinovitis, 52 (63,4%) marginalne erozije i 11 SSc bolesnika (14,1%) tenosinovitis. Sinovitis je statistički značajno češće bio zastupljen na MR (78%) u odnosu na klinički nalaz (17,1%), $p<0,001$. Od 52 (63,4%) sa erozijama na MR, 22 (27,5%) je imalo radiografski prisutne ivične erozije, $p<0,001$. Nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu kontraktura zglobova pri kliničkom pregledu (28 odnosno 34% bolesnika) u poređenju sa radiografskim nalazom (25, odnosno 32,1 %bolesnika), $p=0,617$. Isto tako, nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti tenosinovitisa na MR i tetivnog trenja pri kliničkom pregledu ($p=0,617$). Primenom OMERACT RAMRIS metode skorovanja inflamatornih promena, nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima prosečnog skora sinovitisa, marginalnih erozija i koštanog edema između SSc bolesnika sa limitiranom i difuznom formom bolesti (sinovitis: ručje, $p=0,222$, MCP, $p=0,443$; erozije: ručje, $p=0,371$, MCP, $p=0,281$; koštani edem: ručje, $p=0,229$; MCP, $p=0,651$).

Zaključak: Magnetna rezonancija je značajno senzitivnija metoda u odnosu na klinički pregled i radiografiju u proceni inflamacije sinovije u SSc. Naše istraživanje ukazalo je na postojanje perzistentne inflamatorne erozivne artropatije na šakama i ručju u sklerodermi. OMERACT RAMRIS sistem skorovanja, koji se koristi u reumatoidnom artritisu, može se primeniti i za kvantifikovanje inflamatornih promena u sistemskoj sklerozi.

P 28.**UČESTALOST I VRSTE PRIDRUŽENIH AUTOIMUNSKIH BOLESTI I SINDROMA KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE**K. SIMIĆ PAŠALIĆ¹, G. MARINKOVIĆ² I N. DAMJANOV¹¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Dom zdravlja Zvezdara, Beograd

Uvod : Udruženost više autoimunskih bolesti (AIB) nije retkost, u skorije vreme je istaknuta visoka učestalost ove pojave i u serijama obolelih od Sistemske skleroze (SSc)¹.

Cilj: Ispitati učestalost i vrste pridruženih AIB u grupi bolesnika sa SSc .

Bolesnici i metode: Retrospektivno smo prikupili podatke iz istorija bolesti 153 bolesnika sa SSc, koji su hospitalno lečeni u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Prikupljane su demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike osnovne bolesti – SSc, kao i dostupni podaci o prethodnom ili istovremenom ispoljavanju drugih reumatskih i nereumatskih AIB. Statistička analiza je urađena korišćenjem SPSS14.

Rezultati: Kod 153 bolesnika sa SSc, prosečnog trajanja bolesti 9,2 god. i prosečne starosti 59,1 god, 136 (88,8%) je bilo ženskog pola, 67 (43,7%) je imalo difuznu kožnu SSc (dSSc), a 86 ograničeno zahvatanje kože (lSSc). Kod 61 (39,8%) su nađena pozitivna ACA, a kod 75 (49%) ATA. Kod 24 (25,6%) bolesnika su nađeni ispunjeni kriterijumi za dijagnozu još jedne reumatske AIB, tokom praćenja osnovne bolesti tj. SSc. Reumatoid arthritis kod 10 (6,5%), inflamatorna mio-patija kod 4 (2,6%), Sistemski eritemski lupus kod 3 (1,9 %), Sjögren-ov sindrom kod 5 (3,2 %), antifosfolipidni sindrom kod 1 (0,6%). Od nereumatskih AIB najčešće je nađen autoimunski tiroiditis, kod 18 (11,7 %) bolesnika (hipotireoza kod 13), sindrom suvog oka kod 14 (9,15%) , vitiligo kod 4 (3,2 %), primarna bilijarna ciroza, tireotoksikoza kod po 2 (1,3%) obolelih, a autoimunski hepatitis, Adisonova bolest kod po 1 bolesnika sa SSc (0,6% . Sveukupno, pojava udružene AIB sa SSc je nađena kod 45 (29,4%) bolesnika, od toga pridruženost više od jedne AIB kod 14 (9%). Nije nađena povezanost pojave pridružene AIB i zahvatanja nekog od organskih sistema u okviru SSc, a nađeno je značajno češće ispoljavanje AIB kod žena (42 vs 3, $p < 0,001$), ACA pozitivnih SSc (34 vs 11, $p = 0,04$), sa lSSc podtipom bolesti (38 vs 7, $p = 0,01$).

Zaključak: U našoj grupi ispitivanih bolesnika sa SSc prevalencija pridruženih AIB je 29,4 %, najčešće autoimunskog tiroiditisa sa hipotireozom i sindroma suvog oka.

P 29.**VANZGLOBNE MANIFESTACIJE NA ŠACI KOD BOLESNICE SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I DIABETES MELLITUSOM (tip 2) - prikaz bolesnika**

M. MILENKOVIĆ, M. ĐORĐEVIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Kod 7-11% bolesnika koji boluju od *Diabetes mellitus-a* (tip 2) mogu se sresti kliničke manifestacije u vidu stenozantnog tenosinovitisa i *Dupuytrenove kontrakture*, a kod 11-21% sindrom karpalnog tunela. Slične promene se mogu naći i kod bolesnika sa sistemskom sklerozom.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa sistemskom sklerozom (sklerodermijom) I *Diabetes mellitusom*-om koja ima vanzglobne manifestacije na šakama u vidu stenozantnog tenosinovitisa i *Dupuytrenovih kontraktura*.

Rezultati: Bolesnica M.B., stara 59 godina, penzioner iz Beograda, hospitalizovana je u Institutu za reumatologiju jula 2010. godine. Deset godina ranije javili su se bolovi u šakama sa parestezijama u prstima i otežanim formiranjem pesnica. Istovremeno je imala osećaj hladnoće u šakama sa promenom boje prstiju u belo i modro pri izlaganju hladnoći. Bila je malaksala, lako se za-

marala i povremeno imala gušenje. *Diabetes mellitus* tip 2 ima 15, a arterijsku hipertenziju 10 godina. Pri pregledu bolesnice nađena je palpatorna bolna osetljivost dorzalne strane oba radiokarpalna zgloba, difuzan otok prstiju šaka, blago zategnuta koža bez crteža na distalnim falangama, ožiljci na jagodicama pojedinih prstiju, početna fleksiona kontraktura prstiju (stenozantni tenosinovitis) i početne *Dupuytrenove* kontrakture. Na ekstenzornoj strani levog lakta postojala je sveža ulceracija promera 5mm. Laboratorijski nalazi: SE 8, krvna slika, biohemski nalazi, imunski kompleksi i nalaz urina su bili uredni. ACA su bila pozitivna, anti Scleroderma 70 antitela negativna. RTG pluća: pojačan intersticijalni crtež. RTG šaka: početne degenerativne promene. Radioskopija jednaka: produženo vreme evakuacije kontrasta (preko 15 min). Kapilaroskopija: znaci mikroangiopatijske po tipu koji se viđa u sistemskoj sklerozi i overlap sindromu sa elementima ove bolesti. EMNG: znaci sindroma karpalnog tunela obostrano. Funkcijsko ispitivanje pluća: normalne spirometrijske vrednosti, početno sniženje difuzije gasova – DLCO 70%, KCO 70%, KCOC 68%. Ehokardiografski nalaz: nema pokazatelja porasta pritiska u desnoj komori (plućne hipertenzije), perikard b.o.

Zaključak: kod bolesnice sa sistemskom sklerozom i *Diabetes mellitus*-om (tip 2) nađeni su stenozirajući tenosinovitis, *Dupuytrenove* kontrakture i sindrom karpalnog tunela. Ovakve promene na šakama sreću se kod obe bolesti.

P 30

REDUKOVANA KORONARNA REZERVA KOD PACIJENTKINJE SA SISTEMSKOM SKLEROZOM U ODSUSTVU STENOZA EPIKARDNIH KORONARNIH ARTERIJA- prikaz bolesnice

J. NEDOVIĆ¹, B. STAMENKOVIĆ¹, S. STOJANOVIĆ¹, N. BOŽINOVIC², A. DIMITIĆ¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, ²Klinika za kardiologiju Niš

Uvod: Sistemska sklerozna (SSc) je sistemska bolest vezivnog tkiva karakterisana difuznim va-skularnim promenama, izmenjenim imunskim odgovorom i fibrozom. Miokardne promene su relativno česte kod SSc i kada su klinički evidentne, predstavljaju loš prognostički marker sa petogodišnjim mortalitetom od 75%. Učestalost aterosklerotskih promena na velikim epikardnim koronarnim arterijama je slično kao i kod opšte populacije. Nasuprot ovome, mikrocirkulacijske promene sa abnormalnom vazoreaktivnošću („koronarni Raynaud“) sa ili bez strukturalnih promena na malim intramuralnim koronarnim arteriolama su česte i karakteristične za SSc. Ponavljanje promene tipa ishemija – reperfuzija mogu dovesti do ireverzibilne miokardne fibrose. Takođe, kod bolesnika sa SSc moguće je postojanje angine pectoris i miokardnog infarkta sa neizmenjenim epikardnim koronarnim arterijama.

Cilj: Cilj nam je da prikažemo bolesnicu sa tipičnim anginoznim smetnjama i redukovanim koronarnom rezervom potvrđenom pozitivnim ergometrijskim testom ali sa koronarografskim neizmenjenim velikim epikardnim koronarnim arterijama.

Rezultati: Prikazujemo bolesnicu sa SSc starosti 39 godina sa prisutnim Raynaud-ovim fenomenom tokom 6 godina i progresivnim zadebljanjem kože šaka i lica i disfagijom unazad 4 godine. Bolesnica ima blagu hipertenziju koja se dobro kontroliše ACE inhibitorima i hiperolesterolemiju regulisanu statinima. Na radiografiji pluća nema znakova plućne fibrose. Spirometrijski parametri su uredni sa lako redukovanim difuzionim kapacitetom. Laboratorijsko ispitivanje ukazuje na normalnu brzinu SE Er (15 mm/h), negativan CRP, pozitivna ANA ali negativna anti SCL 70 i negativna anticentromerna At. Tokom redovne ambulantne kontrole pacijentkinja se požalila na pojavu stežućih, retrosternalnih bolova sa propagacijom prema levom ramenu trajanja do 20 min. Bolovi su bili povremeni, većinom tokom fizičkog napora ali, povremeno i tokom mirovanja sa prestankom nakon primene nitroglicerina. Ekg u miru pokazivao je diskretnu horizontalnu depresiju ST segmenta od 0,5 mm.

U nameri da se ispita koronarna rezerva urađen je ergometrijski stres test. Test je prekinut nakon samo 1 min. i 45 sekundi na početnom naporu od 25 W zbog pojave konstriktornog retrosternalnog bola praćenog produbljenjem depresije ST segmenta na 1 mm u V3-V6 odvodima. Test je označen kao pozitivan u smislu ishemije, odnosno redukovane koronarne rezerve. Radi definitivne evaluacije urađena je koronarografija koja međutim, nije pokazala bilo kakve stenozantne promene na velikim epikardnim koronarnim arterijama.

Doppler ehokardiografija nije pokazala regionalne ispade u kontraktilnosti miokarda, a izmeren je i normalan pritisak u plućnoj arteriji.

Zaključak: Zaključili smo da kod bolesnice postoje mikrovaskularne promene nastale sekundarno u odnosu na SSc. Učinjeni pregledi ne dozvoljavaju diferentovanje da li su vazospastične ili strukturalne promene odgovorne za redukovani koronarni protok u malim intramuralnim arteriola-ma. U svakom slučaju, u odnosu na medikamentnu terapiju bolesnici je propisan kardioselektivni blokator beta receptora u cilju prevencije ishemije koja je zavisna od srčane frekvencije kao i blokator kalcijumskih kanala u cilju redukcije vazospastične komponente uz male doze acetilsalicilne kiseline.

P 31

ZNAČAJ MUSKULOSKELETNOG ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI ARTERITISA DŽINOVSKIH ĆELIJA - PRIKAZ BOLESNIKA

K. SIMIĆ – PAŠALIĆ¹, S. PRODANOVIĆ¹, G. STEVANOVIĆ²

¹ Institut za reumatologiju, Beograd, ² Institut za infektivne i tropске bolesti, Beograd

Uvod: Sistemski vaskulitisi (SV) su zapaljenjska oboljenja u čijoj osnovi je autoimunska inflamacija u zidu krvnog suda. Dijagnoza SV se postavlja na osnovu klasifikacionih kriterijuma koji sadrže uglavnom kliničke karakteristike oboljenja. Jedan od SV, arteritis džinovskih ćelija (ADŽĆ), odlikuje se polimorfnim i nespecifičnim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama, čestom udruženošću sa sindromom Polimijalgije reumatike (PR), a patohistološki transmuralnim inflamatornim infiltratom srednjih i velikih krvnih sudova, najčešće kranijalnih arterija, kao što je arterija temporalis (AT).

Cilj: Prikazati tipičan ultrazvučni nalaz za ADŽĆ, „znak haloa“ oko dela arterije zahvaćenog inflamacijom, pri pregledu AT muskuloskeletalnim ultrazvukom (MSUZ), koji može pružiti značajnu pomoć u diferencijalno - dijagnostičkom postupku i rasuđivanju.

Materijal i metode: Predstavljanje kliničkih, laboratorijskih, morfoloških ispitivanja organa, sistema, sa naglaskom na pregled AT (linearnom sondom 8-18 MHz aparata My Lab 70) i nalaza kod bolesnice sa ADŽĆ, dugotrajno ispitivane i lečene kao nejasno febrilno stanje.

Rezultati: Bolesnica starosti 66 god, profesor, koja u ličnoj anamnezi nema značajnije bolesti, sem lečene arterijske hipertenzije, razbolela se naglo sredinom marta 2012., ispoljavanjem svakodnevne visoke febrilnosti, preko 38C, slabošću, preznojavanjem, zbog čega je lečenje u DZ započeto azitromicinom 1x1 tokom 6 dana. Kako se stanje nije poboljšavalo, 24.03. je priimljena u Institut za infektivne i tropске bolesti KCS, pod dijagnozom nejasnog febrilnog stanja. Od tada, do 20.04., bolesnica je primala parenteralno antibiotsku terapiju (cefalosporini III generacije, aminoglikozidi, betalaktamski antibiotici najnovije generacije), a od 20.04. do 04.05. 2012. je primenjena antituberkulozna četverostepena terapija, uz antipiretike, a osim svakodnevne febrilnosti, znojenja, glavobolja, nema drugih tegoba. U objektivnom nalazu, na prijemu, sem febrilnosti i lakog bledila kože, nije opisano ništa patološko. Sve laboratorijske analize na prijemu su bile uredne osim SE 100, CRP 201, Hb 115, Le 9,2, feritin 333,4, Fe 5,7. Imunoserologija i virusološka serologija su bile negativne, a urin, UK, kao i urin na Löw urednog nalaza. Adler Weber test je bio negativan. Elektroforeza proteina, beta 2 mikroglobulini, ACE, hormoni tiroide, TU markeri su bili uredni, hemokulture sterilne.

ne, RTG pluća, CT grudnog koša, abdomena i male karlice, MR abdomena i male karlice su u granicama normale. IVU desno nalaz b.o, levo pijelokaliksni sistem deformisan uz ubrzana derivaciju kontrasta. EHO vrata, srca i abdomena su urednog nalaza, ginekološki nalaz je uredan. Biopsijom kostne srži nađena reaktivna kostna srž. Laboratorijskim nalazima od 16.05. 2012. je registrovan skok vrednosti SE na 130, feritina na 1249, AST 44, ALT 64, GGT 166, a pad hemoglobina na 87. Konsultativni pregled reumatologa obavljen je 18.05.2012, kada je postavljena sumnja ADŽĆ, na osnovu starosti, vrednosti SE, glavobolje, odsustva pulsa na izvijuganim, zadebljanim, lako palpatorno bolnim AT obostrano. Savetovano je lečenje glikokortikoidima (GK), a 21.05. 2012. na UZ pregledu u Institutu za reumatologiju nađen karakteristični „znak haloa“ oko pomenutih krvnih sudova, obostrano, kao i isprekidanost protoka krvi u njima. Obavljen je pregled oftalmologa, koji je opisao uredan nalaz FOU. Nastavljena terapija GK u većoj dozi (60 mg metilprednizolona), uz gastroprotekciju, vitamin D, aspirin. Sutradan posle prve doze GK bolesnica je bila je afebrilna, uz preznojanje, smanjenje intenziteta glavobolje i poboljšanje opšteg stanja.

Zaključak: Standardni postupak u ispitivanju i klasifikaciji bolesnika pod sumnjom na ADŽĆ / PR, uz kliničko i laboratorijsko ispitivanje, trebalo bi da obuhvati i MSUZ pregled AT, koji može značajno doprineti u razjašnjenju ovog složenog dijagnostičkog izazova.

P 32.

STILL-OVA BOLEST U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI – prikaz slučaja

S. SUBIN-TEODOSIJEVIĆ¹, J. ZVEKIĆ-SVORCAN², T. JANKOVIĆ², K. FILIPOVIĆ²

¹Opšta bolnica "Dr Đ.Jovanović" Zrenjanin, ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Uvod: Still-ova bolest odraslih je retko hronično oboljenje zglobova sa sistemskim manifestacijama koje odgovaraju sistemskom obliku juvenilnog idiopatskog artritisa, sa niskom incidencijom (oko 0,2/100000), najčešće do 35 godina starosti, ali ima podataka o pojavi bolesti i kod osoba preko 60 godina života.

Cilj rada: Osvrt na ređu mogućnost obolevanja i u starijoj životnoj dobi

Materijal i metode: Prikaz bolesnice K.V. stare 79 godina obolele od Stilove bolesti odraslih.

Rezultati: Bolesnica je primljena na odsek reumatologije Internog odeljenja bolnice u Zrenjaninu zbog bolova u zglobovima, svakodnevne povišene temperature do 39 C , ospe po koži, bolova u ždrelu, mršavljenja.Ovakve tegobe su trajale četiri meseca. Pre prijema bolesnica je bila hospitalizovana Infektivnoj klinici u Novom Sadu zbog nejasnog febrilnog stanja gde su eliminisane infektivne i hematološke bolesti, a nakon otpusta tegobe su bile nepromenjene i nisu se povukle nakon dugotrajne antibiotske i antipiretičke terapije. Kod bolesnice je pri prijemu prisutan simetrični neerovizni poliartritis zglobova šaka, ramena, kolena, pleuralni izliv, splenomegalija (UZ mere slezine 15x12cm), limfadenomegalija vrata i ingvinalnih predela, sa povišenom temperaturom 38,8 C i prisutnom ružičastom makuloznom ospom po trupu i ekstremitetima koja nestaje spontano sa padom temperature i ponovo se javlja pri pojavi febrilnosti. U laboratorijskim nalazima SE 100 mm/h Le 25000x10 na9, sa granulocitom 80%, Er 3,2 Hgb 89 g/l MCV 82 Trci 450, blago povišene transaminaze i LDH, feritin 3500 , CRP 72 albumini 25g/l dok su ostali biohemski nalazi uredni , ANA na Hep-2 cel. negativna, ANCA negativna, RF i antiCCP negativni. Radiološkim, kliničkim i endoskopskim pregledima isključene su maligne bolesti. Postavljena je dijagnoza Stilove bolesti odraslih i započeta terapija glikokortikoidima 1g/kg TT sa postepenom redukcijom do doze održavanja 5mg i metotreksatom u nedeljnoj dozi 15 mg što je dovelo do povlačenja subjektivnih tegoba, nestanka febrilnosti, normalizacije laboratorijskih nalaza tokom sledećih 6 nedelja lečenja, što se održava i nakon narednih 9 meseci praćenja. Nuspojava terapije nije bilo. Nakon 3 meseca lečenja ponovljeni su radiološki pregledi, slezina je normalnih dimenzija 9x5 cm, nema znakova pleuralnog izliva, bez limfadenomegalije, bez aktivnih artritisa.

Zaključak: Pristup starijim bolesnicima sa ovakvom simptomatologijom obavezuje na pažljivo ispitivanje i eliminisanju bolesti koje su učestalije u ovoj životnoj dobi, u prvom redu malignih, infektivnih kao i reumatskih bolesti koje se češće javljaju kod starijih. Ovakve dileme smo imali pri postavljanju dijagnoze te sledi pažljivo praćenje i u budućnosti.

P 33.

JUVENILNI SJÓGRENOV SINDROM U SVETLU NOVIH KLASIFIKACIONIH KRITERIJUMA - naše iskustvo

G. SUŠIĆ¹, R. STOJANOVIĆ^{1,2}, M. ŠEFIK-BUKILICA^{1,2}, V. MILIĆ¹, LJ. KOVACEVIĆ¹

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Cilj: da se predstave kliničke i laboratorijske manifestacije primarnog juvenilnog Sjógrenovog sindroma (pJSS) i da se uporede novi klasifikacioni kriterijumi (Bartunkova et al.1999.) sa AECG kriterijumima za odrasle.

Rezultati: Studija je uključila 11 bol. (9Ž, 2M); uzrast u vreme postavljanja dijagnoze 15,4 god. (13-17); uzrast na početku prvih simptoma je bio 12,2 god. (7-15); vreme između prvih simptoma i postavljanja dijagnoze 2 mes.-10 god (Med 2 god.). Subjektivni znaci kseroftalmije su bili prisutni kod 7 bol. (63,6%), objektivni znaci *keratokonjunktivitis sicca* kod 9 bol. (81,8%), kserostomija kod 8 bol. (72,7%) i rekurentni parotitis kod jedne bolesnice. Abnormalnosti u strukturi pljuvačnih žlezda bile su detektovane ultrasonografskim (US) pregledom kod 9/10 (90%) bol., ali promene suspektne na SS evidentirane su kod 5 bol. (50%). Dijagnoza je bila potvrđena biopsijom malih pljuvačnih žlezda kod 2/3 bol. Vanžlezdane manifestacije su bile prisutne kod svih bolesnika: arthritis/artralgija- 8 bol., Raynaud fenomen - 5 bol., kožne promene - 4 bol., hematološke abnormalnosti - 2 bol. neuropatija- 3 bol. (kod 2 bol. potvrđena ENG nalazom), intersticijalna plućna fibroza- 1 bol., distalna renanal tubularna acidozna- 1 bol. Pozitivna Anti-SSA, anti-SSB, ANA, RF, povišeni imunski kompleksi i/ili hipergamaglobulinemija bili su prisutni kod 6 (50%) bol. Predložene pedijatrijske kriterijume ispunjavalo je 8 bol. (72,7%), u poređenju sa 2 bol. (18%) koji su ispunili AECG kriterijume.

Zaključak: Zbog raznolikosti kliničke slike i širokog dijapazona vanžlezdanih manifestacija pJSS često ostaje neprepoznat. Diagnostički kriterijumi za odrasle nisu prikladni za pedijatrijsku populaciju, te su neophodne prospективne studije da bi se izvršila validacija predloženih pedijatrijskih kriterijuma. Ultrasonografija je neinvazivna, jednostavna, široko dostupna metoda koja omogućava detekciju strukturnih promena u žlezdanom tkivu i trebalo bi razmotriti mogućnost njene primene u dijagnostici pJSS kao alternative drugim invazivnim metodama.

METABOLIČKA OBOLJENJA KOSTIJU

USMENA SAOPŠTENJA

US 07.

IMUNOMODULATORNO DEJSTVO D-HORMONA ALFAKALCIDOLA I KALCITRIO-LA - IN VITRO

T. ŽIVANOVIĆ-RADNIĆ¹, M. ŠEFIK-BUKILICA^{1,2}, K. SIMIĆ-PAŠALIĆ¹, V. PEROVIĆ³, N.DAMJANOV^{1,2} AND J. VOJINOVIĆ⁴

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu; ³Instut za majku i dete, Beograd ; ⁴Medicinski Fakultet, Univerzitet u Nišu

Uvod: Poslednjih godina, otkriće ekspresije vitamin-D receptora (VDR) u ćelijama imunskog sistema i činjenica da neke od ovih ćelija produkuju D hormon, govore u prilog postojanja imunomodulatorne uloge vitamina D u organizmu. Brojne epidemiološke studije ukazuju na veoma značajnu povezanost nedostatka vitamina D i povećane incidence nastanka autoimunskih oboljenja. Hormon 1,25(OH)2D3 (kalcitriol) i sintetski analog vitamina D 1(OH)D3 (alfakalcidol), se koriste u preventiji i lečenju osteoporoze. Medjutim, terapeutski potencijal kalcitriola i alfakalcidola u autoimunskim oboljenjima još uvek nije dovoljno razjašnjen.

Cilj ove studije je bio da se ispitaju in vitro efekti alfakalcidola i kalcitriola na imunoregulaciju (produkciju citokina) kod zdravih kontrola.

Materijal i metode: Uzorci krvi su dobijeni od zdravih dobrovoljaca. Zatim su iz krvi izolovane mononuklearne ćelije periferne krvi (PBMC) koje su kultivisane u inkubatoru 48 sati na 37°C i 5% CO₂. PBMC ćelije su stimulisane sa PMA i Jonomicinom, i tretirane alfakalcidolom ili kalcitriolom u finalnoj koncentraciji od 10mM. Zatim su iz supernatantata PBMC ćelijske kulture određivani nivoi citokina IL-17A, IL-21, IL-23, IFN-γ, TNF-α, i IL-4 ELISA metodom.

Rezultati: Naši rezultati su pokazali da alfakalcidol i kalcitriol značajno smanjuju produkciju IL-17 ($p<0.001$), IL-21 ($p<0.001$) i TNF-α ($p<0.05$) i indukuju intenzivniju produkciju IL-4 ($p<0.001$) i IFN-γ ($p<0.05$) – (“Th2 preusmeravanje”). Nije postojala statistički značajna razlika u produkциji IL-23 u zavisnosti od tretmana. Takodje, nije bilo statistički značajne razlike u efektima delovanja alfakalcidola i kalcitriola.

Zaključak: Alfakalcidol i kalcitriol, sintetski analozi vitamina D, pokazali su značajno imunomodulatorno dejstvo sa specifičnom inhibicijom Th1-citokina dok je Th2 ćelijski odgovor bio pojačan, što govori u prilog postojanja značajnog terapeutskog potencijala u bolestima posredovanim T-ćelijskim odgovorom. Naši rezultati ukazuju na to da alfakalcidol može na ćelije delovati direktno, bez 25-hidroksilacije.

POSTERI

P 34.

PRAĆENJE KONCENTRACIJE VITAMINA D KOD POSTMENOPAUZNIH ŽENA SA SMANJENOM KOŠTANOM GUSTINOM KOJE UZIMAJU HOLEKALCIFEROL

I.R.JEREMIĆ¹, M. ŠEFIK-BUKILICA², N. PILIPOVIĆ²

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Medicinski fakultet, n.b. Institut za reumatologiju, Beograd²

Uvod: Nedovoljnost vitamina D široko je rasprostranjena kod postmenopauznih (PM) žena, što ima negativne posledice na skelet, dovodeći do smanjenja koštane mase i slabosti mišića. Dnevne potrebe u vitaminu D za većinu PM žena su 800-1000 IJ, ali određivanjem koncentracije vitamina D u krvi može se odrediti individualna potreba za vitaminom D. U ranijim preporukama savetovano je za podizanje koncentracije vitamina D za 4 ng/ml u krvi davanje 400 IJ holekalciferola, što se pokazalo kao nedovoljna doza, pa su 2011. godine date nove preporuke koje podrazumevaju давanje 50.000 IJ holekalciferola nedeljno, u toku 8 nedelja.

Cilj rada: Ispitati efikasnost oralnog holekalciferola u višim dozama (50.000 IJ nedeljno) na koncentraciju vitamina D kod PM žena sa nedovoljnošću vitamina D i smanjenom mineralnom koštanom gustinom (BMD).

Metod: Prospektivnom studijom, u periodu april 2011-januar 2012. obuhvaćeno je 38 PM žena, starosti 50-70 godina kod kojih je DEXA nalaz na kuku ili lumbalnoj kičmi odgovarao osteopeniji. Ispitanice nisu imale teža hronična oboljenja, nisu uzimale lekove koji mogu uticati na metabolizam u kostima ili vitamina D i nisu bile patološki gojazne. Prikupljeni su podaci o starosti bolesnica, trajanju postmenopauze, starosti u vreme menopauze (MP), podaci o drugim bolestima, životnim navikama i izračunat je indeks telesne mase (BMI). Osobama sa nalazom deficita vitamina D (≤ 20 ng/ml) dat je holekalciferol i savetovano da uzimaju 50.000 IJ, per os jednom nedeljno. Na početku ispitivanja, posle 8 i posle 16 nedelja uzimanja holekalciferola ispitanicama su određivane koncentracije vitamina D, ukupnog i ionizovanog kalcijuma, fosfata i alkalne fosfataze u krvi i koncentracija kalcijuma i fosfata u 24-oro časovnom urinu, kao i kreatinin klirens. Podaci su analizirani programom SPSS 20 deskriptivnom statistikom, linearnom regresijom, t-testom i Fridmanovom ANOVA-e.

Rezultati: Najveći broj ispitanica, 36 od 38 (94.7 %) je imalo nedovoljnost vitamina D, od čega je 28 (73.7%) imalo deficit (12.13 ± 4.14 ng/ml) i 8 (21%) suboptimalni status (24.53 ± 3.84 ng/ml). Ni u jednoj grupi nije nađena korelacija starosti, trajanja PM perioda i BMI sa početnom koncentracijom vitamina D u krvi. Iako je koncentracija vitamina D bila značajno različita u ove 2 grupe, one se nisu značajno razlikovale po prosečnoj starosti, starosti u vreme MP, dužini PM perioda i telesnoj masi. Kod 9 (50%) od 18 ispitanica sa deficitom vitamina D, koje su ušle u kliničko ispitivanje, došlo je do značajnog poboljšanja koncentracije vitamina D (29.83 ± 9.86 , $p = 0.000374$) posle 8 nedelja primene 50.000 IJ holekalciferola jednom nedeljno. Sedam bolesnica je nastavilo da uzima holekalciferol u istim dozama narednih 8 nedelja (dve bolesnice nisu došle na kontrolni pregled), i kod 2 od njih (28.6%) je došlo do značajnog porasta koncentracije vitamina D (25.96 ± 1.45 , $p = 0.003228$) u odnosu na početnu. U toku ispitivanja nije se javila hiperkalcemija, niti hiperkalciuria, a nije bilo ni drugih neželjenih efekata.

Zaključak: U posmatranoj grupi PM žena sa osteopenijom dominira nalaz deficita vitamina D. Za poboljšanje koncentracije vitamina D, iako su primenjene više doze holekalciferola, prema najnovijim preporukama, kod 50% ispitanica nije bilo dovoljno 8 nedelja, pa je primena istih doza produžena na 16 nedelja. Na ovaj način status vitamina D je značajno popravljen (29.11 ± 8.98 ng/ml, $p < 0.0001$) kod 61.1% ispitanica. Trećina ispitanica nije dostigla zadovoljavajući status vitamina D. Ovi rezultati zahtevaju dalja ispitivanja optimalne doze i dužine primene holekalciferola kod PM žena sa smanjenom BMD i nedovoljnošću vitamina D.

P 35.**EKSTRAKT BILJKE SIDERITIS SCARDICA PREVENIRA RAZVOJ OSTEOPOROZE KOD OVARIEKTOMISANIH PACOVA**

I.P. JEREMIĆ^{1,2}, D. PETROVIĆ¹, S. PETRIČEVIĆ³, V. TADIĆ⁴, I. ARSIĆ⁴, M. PETRONIJEVIĆ⁵, S. MAKSIMOVIĆ⁶, Ž. STANOJEVIĆ², V. TRAJKOVIĆ⁷, M. BUKILICA ŠEFIK¹, K. GOŠIĆ¹, A. ISAKOVIĆ²

¹Institut za reumatologiju, ²Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

³Laboratorija za pretklinička ispitivanja lekova, Galenika, ⁴Institut za proučavanje lekovitog bilja: "Josif Pančić", ⁵Klinika za reumatologiju, VMA, ⁶Vazduhoplovno-tehnički institut Žarkovo,

⁷Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Osteoporozu predstavlja najčešću metaboličku bolest kostiju, a poznato je da se postmenopausalne žene u povećanom riziku od razvoja osteoporoze zbog smanjenje produkcije estrogena.

Cilj: Ispitati da li ukupni ekstrakt biljke *Sideritis scardica* sprečava razvoj osteoporoze kod ovarioktomisanih ženki pacova.

Metodologija: Ženke pacova soja Wistar, podeljenje su u 3 grupe: I-lažno operisane (kontrola), II-ovarioktomisane-OV i III-ovarioktomisane, tretirane oralno ekstraktom *S. scardicae* (300 mg/kg) tokom 20 nedelja -OVT. U 18. eksperimentalnoj nedelji urađen je oralni test tolerancije na glukozu kao i osteodenzimetrija. Po žrtvovanju, iz izolovanih butnih kostiju, plazme i eritrocita su određeni: morfometrijski parametri kostiju, suva i vlažna težina, biomehaničko testiranje kostiju, Ca, P, u urinu i plazmi kao i plazmatska ALP, osteokalcin, malondialdehid (MDA), aktivnost katalaze, redukovani glutation (GSH), ukupne SH grupe, slobodne masne kiseline i fruktozamini.

Rezultati: Iako se koncentracije Ca i P u plazmi nisu razlikovale između grupa, urinarni Ca i P su bili značajno veći kod OV pacova (Ca 0.67 ± 0.24 mM, P 3.29 ± 0.77 mM) u odnosu na kontrolnu grupu (Ca 0.434 ± 0.21 mM, P 2.32 ± 1.00 mM) i OVT grupu (Ca 0.52 ± 0.19 mM, P 2.89 ± 0.42 mM) ($p < 0.05$). Vrednosti osteokalcina su bile znatno veće u OV grupi u odnosu na kontrolnu i OVT grupu dok je vrednost ALP bila znatno veća samo u OVT grupi u odnosu na druge dve grupe. OV pacovi imali su smanjenu proksimalnu širinu vrata butne kosti (7.38 ± 0.45 mm) u odnosu na kontrolu (7.55 ± 0.51 mm), dok je kod OVT ova vrednost bila veća i od kontrolne grupe (7.73 ± 0.38 mm) ($p < 0.05$). OV životinje su imale statistički nižu mineralnu koštanu gustinu na kičmi, kuku, karlici, nogama, kao i ukupnu koštanu gustinu u odnosu na kontrolnu grupu, dok se tretirane životinje nisu razlikovale u odnosu na kontrolnu grupu, ili su imale čak i veću (kičma). Napon loma iznosio je za kontrolu 3930.6 ± 82.4 N/m², za OV grupu 2726.68 ± 93.4 N/m² i OVT grupu 3257.2 ± 86.5 N/m² ($p < 0.01$). Odnos dehidratisane i vlažne mase kostiju iznosio je 77.97% u kontroli, 72.81% u OV grupi i 75.28% u OVT grupi. OVT pacovi su pokazali bolju toleranciju na oralno unetu glukozu u odnosu na kontrolnu i OV grupu ($p < 0.05$) a određivanje parametara oksidativnog stresa (MDA, SH-grupe, GSH, katalaza) je ukazalo na antioksidativnu aktivnost ekstrakta *S. scardica*. Slobodne masne kiseline i fruktozamini su bili značajno niži kod tretiranih životinja u odnosu na OV grupu ($p < 0.05$).

Zaključak: Ekstrakt *S. scardica*-e sprečava gubitak koštane mase kod ovarioktomisanih pacova, povećava otpornost kostiju na mehaničke sile i redukuje metaboličke kardiovaskularne faktore rizika povezane s menopauzom.

P 36 .

UČESTALOST HIPOVITAMINOZE D (OH) U POSTMENOPAUZNIH ŽENA I ODNOS SA UČESTALOŠĆU OSTEOPOROZE KOD ISTIH

M. ĐORĐEVIĆ, V. ERAKOVIĆ

Dom zdravlja Zemun, Beograd (Zemun)

Uvod: Vitamin D, njegovi aktivni metaboliti i analozi predstavljaju grupu jedinjenja sa brojnim funkcijama u organizmu. Kod hipovitaminoze D znatno je smanjena resorpcija kalcijuma i fosfata iz digestivnog trakta. Luči se veća kolicina PTH koji mobiliše Ca iz kostiju. Vit D, pored svoje endokrine funkcije (u osnovi je steroidne strukture) ima i brojne parakrine funkcije, koje ostvaruje kontrolom više od 200 gena. Nedostatak sunca, starost, oboljenje jetre, bolesti pankreasa ili bubrega, digestivni poremećaji, alkoholizam kao i štetno dejstvo nekih lekova dovode do smanjena koncentracije vitamina D3 iz različitih razloga.

Cilj rada je bio da se kod žena sa dijagnostikovanom postmenopauznom osteoporozom odredi status vit D3 i da se uporedi sa statusom vit D3 u postmenopauznih žena kod kojih nije dijagnostikovana osteoporoza (kontrolna grupa).

Materijal i metode: Ispitivano je 50 postmenopauznih žena, koje nisu uzimale preparate vit D u cilju prevencije osteoporoze. Određivan je nivo vit D3 25(OH) u serumu Elisa metodom. Svim ispitanicama je merena mineralna kostna gustina na lumbalnoj kičmi, DXA metodom na istom aparatu. Dobijeni rezultati su statistički analizirani neparametrijskim testovima, Pearsenovim testom korelacije i Studentovim T testom u softverskom programu Microsoft Excel.

Rezultati: Prosečna starost pacijentkinja je 58 +/- 5.25 god, trajanje menopauze 9.5 +/- 6.2 god i prosečna vrednost 25(OH) je 48 +/- 15.3 nmol/l. Pacijentkinje su podeljene u 2 grupe od po 25 bolesnica. U prvoj grupi su bile osobe sa dijagnostikovanom osteoporozom, čiji je prosečni T-scor bio -3.4 +/- 1.2. Deficit 25 (OH) D imalo je 17 (68% žena), a insuficijenciju ($D < 25$ nmol/l) imalo je 5 žena. Prosečna vrednost vitamina 25 (OH) D bila je u ovoj grupi 42 +/- 13.2 nmol/l. Drugu grupu ispitanica su predstavljale žene u postmenopauzi kod kojih nije pronađena osteoporoza. Prosečna vrednost T-skora u ovoj grupi je -1.7 +/- 0.5. Vrednost 25(OH)D je bila 64 +/- 17.2 nmol/l, što da je statistički značajna razlika u odnosu na vrednosti D vitamina u prvoj grupi. Utvrđeno je da postoje značajna negativna korelacija između nivoa 25(OH)D i pojave osteoporoze kod postmenopauzalnih žena ($r = 0.17 +/- 0.05$)

Zaključak: Nedovoljnost vit 25(OH)D predstavlja nezavisan faktor rizika za osteoporozu kod postmenopauznih žena.

P 37.

UTICAJ STATUSA VITAMINA D NA PROMENE VREDNOSTI β -CROSSLAPS-A KOD ŽENA SA POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM

S.MILENKOVICI, A.DIMIĆ, I.ALEKSIĆ, B.STAMENKOVIĆ, S.STOJANOVIĆ, V.ŽIVKOVIĆ, N.DIMIĆ

Institut 'Niška Banja', Niška Banja

Uvod: Biohemski markeri koštanog metabolizma dele se na markere koštanog formiranja i markere koštane razgradnje. β -CrossLaps, kao degradacioni fragment C terminalnog telopeptida kolagena tipa I, spada u markere koštane razgradnje. Njegova koncentracija izvanredno odslikava brzinu i veličinu razgradnje koštanog tkiva odnosno kolagena tip I.

Cilj rada: Cilj našeg rada je bio da kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom odredimo status vitamina D i da utvrdimo uticaj početnog nivoa vitamina D na pro-

mene vrednosti β -CrossLaps-a tokom 12 meseci bisfosfonatne terapije

Materijal i metode: Istraživanjem su obuhvaćene 121 ispitanica sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju prevencije osteoporoze. Svim ispitanicama određivana je serumska koncentracija pokazatelja resorpcije, β -CrossLaps-a (β -CTx), nivoi 25(OH)D kao i nivoi kalcijuma, fosfora i alkalne fosfataze u serumu i kalcijuma i fosfora u 24h urinu. Svim ispitanicama je određivana i koštana mineralna gustina na lumbalnoj kičmi i kuku, merena dvoenergetskom apsorpcijometrijom X zracima (DXA) na aparatu Hologic Discovery. Ispitanice su prospективno praćene 12 meseci tokom kojih su bile na sledećoj terapiji: bisfosfonat (Alendronat 70 mg nedeljno ili Ibandronat 150 mg mesečno), vitamin D 800 IU dnevno i Ca 500 mg dnevno. Ispitivanu grupu je činilo 108 bolesnica sa postmenopauzalnom osteoporozom i nedovoljnošću i nedostatkom vitamina D. Kontrolnu grupu je činilo 13 ispitanica sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom i normalnim statusom vitamina D. Grupe su bile komparabilne prema starosti ispitanica i prema dužini trajanja postmenopauze. Dobijeni podaci su statistički analizirani Pearsonovim i Spearmanovim testom korelacije i Studentovim t-testom.

Rezultati: Istraživanjem su obuhvaćene 121 ispitanica sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom. Prosečna starost ispitanica iznosila je $61,55 \pm 7,46$ godina, a prosečno trajanje menopauze $12,74 \pm 8,39$ godina. Normalan status vitamina D nadjen je kod 13 ispitanica (11%), nedovoljnost vitamina D kod 97 ispitanica (80%) a nedostatak vitamina D kod 11 ispitanica (9%). Vrednost β -CrossLaps-a je kod ispitanica sa nedostatkom vitamina D pre terapije u proseku iznosila $1,100 \pm 0,49$ ng/ml, nakon 3 meseca je značajno opala na $0,700 \pm 0,40$ ng/ml, a nakon 12 meseci na $0,600 \pm 0,40$ ng/ml. Kod žena sa nedovoljnošću vitamina D prosečan nivo β -CrossLaps-a je pre terapije iznosio $0,800 \pm 0,34$ ng/ml, nakon 3 meseca je značajno opao na $0,400 \pm 0,10$ ng/ml, da bi nakon 12 meseci dalje opao, na $0,300 \pm 0,10$ ng/ml. U grupi sa normalnim statusom vitamina D prosečan nivo β -CrossLaps-a je značajno opadao tokom terapije i to sa $0,700 \pm 0,31$ ng/ml pre terapije na $0,300 \pm 0,20$ ng/ml nakon 3 meseca i na $0,200 \pm 0,12$ ng/ml nakon 12 meseci terapije bisfosfonatima. Pri sva tri merenja je nivo β -CrossLaps-a kod žena sa nedostatkom vitamina D bio najviši a u grupi ispitanica sa normalnim statusom vitamina D najniži, ali razlike između poređenih grupa nisu bile statistički značajne (ANOVA i Danetov test: $p > 0,05$).

Zaključak: 1. Negativna je korelacija statusa vitamina D sa vrednostima β -CrossLaps-a; 2. Pad nivoa β -CrossLaps-a je tokom terapije bisfosfonatima bio statistički značajan u sve tri poređene grupe; 3. Najveće smanjenje vrednosti β -CrossLaps-a je bilo kod ispitanica sa normalnim statusom vitamina D ali bez statističke značajnosti medju poredjenim grupama

P 38.

RANO OTKRIVANJE OSTEOPOROZE NA PODRUČJU GRADA NOVOG SADA

P. FILIPOV¹, J. ZVEKIĆ-SVORCAN², B. VASIĆ²

¹Dom zdravlja Novi Sad, ²Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Uvod: Preventiva osteporoze i njena pravovremena rana dijagnostika kao deo aktivnosti primarne zdravstvene zaštite, značajni su zbog masovnosti obolenja i radi sprečavanja ozbiljnih posledica i komplikacija do kojih ova bolest dovodi.

Cilj rada je da se prikažu rezultati ranog otkrivanja osteoporoze na teritoriji grada Novog Sada te da se ukaže na značaj ove aktivnosti na nivou primarne zdravstvene zaštite.

Materijal i metode: Ispitivanjem koje je sprovedeno tokom 2010. i 2011. godine na području grada Novog Sada, obuhvaćeno je 2138 ispitanika, 83,4% žena (1783/2138) i 16,6% muškaraca (355/2138) prosečne starosti 60,8 godina. Merenje koštane mineralne gustine (BMD) vršeno je metodom ultrazvučne denzitometrije. Evidentirani su antropometrijski parametri, faktori rizika za nastanak osteporoze i izračunavan je indeks telesne mase (BMI). Obrada podataka je izvršena putem statističkog programa SPSS 14.0 for Windows.

Rezultati: Rezultati rada ukazuju da je od 2138 pregledanih ispitanika normalnu koštanu gustinu imalo 1032 (48,26%), smanjena koštana gustina - osteopenija je bila kod 727 (34,03%), dok je osteoporozu imalo 379 (17,71%). Među faktorima rizika pušenje je bilo zastupljeno sa 23,8%, al-koholizam sa 3,7%, ishrana siromašna mlečnim proizvodima 37,7%, štetne navike u ishrani 36,4%. Dobijena je statistički visoko značajna korelacija BMD i godina starosti ($r = -0,265$ $p < 0,01$), BMD i BMI ($r = -0,179$ $p < 0,01$), BMD i telesne visine ($r = 0,107$ $p < 0,05$), kao i značajna korelacija BMD i pola ($r = -0,129$ $p < 0,05$).

Zaključak rada je da se na nivou primarne zdravstvene zaštite ultrazvučnom denzitometrijom može uspešno vršiti rano otkrivanje osteoporoze.

P 39.

LOKALIZACIJA I UČESTALOST NEVERTEBRALNIH I VERTEBRALNIH PRELOMA U ODNOSU NA MINERALNU KOŠTANU GUSTINU

J.ZVEKIĆ-SVORCAN¹, T.JANKOVIĆ¹, K.FILIPPOVIĆ¹, B.VASIĆ¹, S.SUBIN-TEODOSIJEVIĆ², P. FILIPOV³

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, ²Opšta bolnica „Đorđe Jovanović“ Zrenjanin, ³Dom zdravlja „Novi Sad“ Novi Sad

Uvod. Osteoporotična kost je kost smanjene koštane gustine i kao takva je predisponirana za nastanak preloma.

Cilj rada. Utvrditi lokalizaciju i učestalost nevertebralnih i vertebralnih preloma u odnosu na mineralnu koštalu gustinu.

Materijal i metode. Ispitivanjem je obuhvaćeno 1333 pacijenta koji su upućeni na osteodenziometrijski pregled u Specijalnu bolnicu za reumatske bolesti u Novom Sadu tokom 2011.god. Merenja je mineralna koštana gustina na lumbalnoj kičmi i kuku i izražena u vidu T skora. Rezultati su interpretirani prema važećoj definiciji osteoporoze. Svi bolesnici su bili ispitivani o prethodno pretrpljenim prelomima na malu traumu. Iz istraživanja su bile isključene žene koje su u premenopauzi i muškarci mlađi od 50 godina. U statističkoj analizi je korišćen „BonLink“ program za obradu podataka.

Rezultati. Većinu ispitanika su činile žene 96%, a svega 4% muškarci, prosečne starosne dobi 63 god. Njih 67% su imali T skor kuka i kičme na nivou osteopenije, 16% na nivou osteoporoze, a 17% ispitanika T skor nalaz u referentnim vrednostima. Od ukupnog broja ispitanika njih 38% su imali frakture, od toga 41% su činile vertebralne, a 59% nevertebralne. Najučestalije frakture su bile na nivou osteopenije 64%, na nivou osteoporoze 26%, a svega 10% gde je T skor kuka i kičme bio u referentnim vrednostima.

Tabela br.1. Lokalizacija i učestalost vertebralnih i nevertebralnih preloma u odnosu na mineralnu koštalu gustinu

T scor	VERTEBRALNI PRELOMI												
	C5	L1	L2	L3	L4	L5	T12	T11	T10	T9	T7	T8	T4
≤ -2,5		6	1	6	4		20	21	3	1	1		
≥ -2,5 ≤ -1		24	10	8	8	2	34	28	2	3	1	2	3
> -1	2				2		4	1	2				1
NEVERTEBRALNI PRELOMI													
		Šaka	Stopalo	Dijafiza femura	Kuk	Nadlaktica	Podlaktica	Potkolenica					
≤ -2,5			1	3	5	10		36					13
≥ -2,5 ≤ -1	6	12	11	3	7	18		98					36
> -1		4	6			2		18					7

Zaključak. Pored osteodenzitometrijskog nalaza smanjene koštane gustine potrebno je dati akcenat na pronalaženje drugih faktora rizika za nastanak osteoporoze, kako bi se postavila rana dijagnoza osteoporoze i tako prevenirali osteoporotični prelomi.

P 40.

STRONCIJUM RANELAT U LEČENJU OSTEOPOROZE - prva iskustva

A.JOVANOVSKI¹, M.MIJAILOVIĆ-IVKOVIĆ¹, O.RANKOVIĆ², J.BOŽOVIĆ-JELIĆ²,
Z.GRUJUĆ³

¹Opšta bolnica Šabac, ²Zdravstveni centar Valjevo, ³Specijalna bolnica za diskopatiju Banja Koviljača

Uvod: Osteoporoza je sistemsko oboljenje kostiju koje se odlikuje malom koštanom masom, mikroarhitektonskim promenama i povećanom sklonošću ka prelomima. Danas se koristi više grupa lekova u lečenju osteoporoze, a od pre 3 godine u terapiju je uveden i stroncijum renelat koji obavlja funkciju leka u 2 pravca-stimuliše izgradnju nove kosti i sprečava razgradnju formirane kosti.

Cilj rada: Dokazati uspešnost lečenja osteoporoze stroncijum renelatom

Materijal i metode: Prospektivna studija trajanja 18 meseci. Bolesnice sa postmenopauzalnom osteoporozom (dijagnostikovana DEXA metodom), su bile na terapiji stroncijum renelatom, po standardnoj proceduri (2 gr pulvis, per os, svakodnevno, rastvoren u čaši vode) uz suportivnu terapiju vitaminom D3 i kalcijumom u preporučenim dozama (vitamin D3 1000 IU dnevno, a Ca od 1200-1500 mg/dan). Praćen je BMD i T scor na početku lečenja i nakon 18 meseci. Dobijeni rezultati su obrađeni metodama analitičke statistike.

Rezultati: Prospektivnom studijom od 01.11.2010.-30.04.2012.god., u Opštoj bolnici u Šapcu praćene su 34 žene u postmenopauzalnom dobu, prosečne starosti 68,34 +/- 4,28 godina, kod kojih je DEXA metodom, dijagnostikovana osteoporoza i započeto lečenje stroncijum renelatom (2 gr pulvis, per os, svakodnevno, rastvoren u čaši vode). Na početku ispitivanja T scor na LS kičmi se kretao od -2,8 do -4,6 SD, a BMD od 0,612 do 0,694 gr/cm², prosečno 0,646 gr/cm²; na kuku (total): T scor od -2,8 do -4,4 SD, BMD od 0,512 do 0,632 gr/cm², prosečno 0,588 gr/cm², a na vratu femura T scor se kretao od -2,7 do -4,2 SD, dok je BMD bio od 0,514 do 0,622, prosečno 0,570 gr/cm². Nakon 18 meseci lečenja T scor na LS kičma se kretao od -2,0 do -3,6 SD, a BMD od 0,686 do 0,806 gr/cm², prosečno 0,754 gr/cm²; na kuku (total): T scor od -2,2 do -3,2 SD, a BMD od 0,622 do 0,788 gr/cm², prosečno 0,734 gr/cm², a na vratu femura T scor se kretao od -2,0 do -3,4, dok je BMD bio od 0,578 do 0,735, prosečno 0,668 gr/cm². Nađena je statistički visoko značajna razlika u vrednosti povećanja BMD-a tokom 18 meseci lečenja stroncijum renelatom (Student t test, p<0,01) na LS kičmi i kuku (total i vrat femura).

Zaključak: Prva iskustva lečenja postmenopauzalne osteoporoze stroncijum renelatom ukazuju da se radi o izvanredno snažnom stimulatoru koštane izgradnje, uz antiresorptivni efekat i veoma potentnom leku u terapiji osteoporoze. Što je još važnije nisu primećeni neželjeni efekti kod bolesnika, pri primeni leka. Dalja ispitivanja na većem broju bolesnika doneće nam i dodatna znanja o primeni leka.

P 41.

UTICAJ TERIPARATIDA NA KONCENTRACIJU VITAMINA D U SERUMU U TOKU LEČENJA POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE SA PRELOMIMA

V. IRIŠKI

Dom zdravlja, Indija

Uvod: Fiziološka uloga paratireoidnog hormona je povišenje niova kalcijuma u serumu. Teriparatid (1-84 PTH) je moćan anabolički lek u tretmanu osteoporoze. Njegova primena može uzrokovati poremećaj kalcemije (hipo- i hiper-). Za postizanje optimalnog terapijskog odgovora kod prime-ne teriparatida, veoma je bitan serumski vitamin D. Teriparatid može uzrokovati pad koncentracije vitamina D u serumu i tako dovesti do poremećaja kalcemije.

Cilj rada: Evaluacija efekata teriparatida na nivo vitamina D u serumu (25OHD3). Metod: kod 11 bolesnica na terapiji teriparatidom u dozi od 20 μ g dnevno zbog postmenopauzalne osteoporoze sa prelomima, merena je koncentracija serumskog ukupnog i ionizovanog kalcijuma, serumskog anorganskog fosfora, 24-satna kalciurija, serumskog 25OHD3 i PTH na početku terapije, nakon 3 i 18 meseci.

Rezultati: Nakon 3 meseca zabeležen je blagi porast kalciurije i serumskog anorganskog fosfora, sa tendencijom ka padu na normalne vrednosti nakon 18 meseci. Nakon 18 meseci, zabeleženo je blago povišenje koncentracije serumskog ukupnog kalcijuma, dok su vrednosti ionizovanog kalcijuma bile stabilne. Vrednosti vitamina D su progresivno padale nakon 3 i 18 meseci. Sve pacijentkinje su bile na supstituciji vitamina D (800i.j dnevno) i suplementaciji kalcijuma (1000mg dnevno). Tokom 18 meseci, vrednosti PTH seruma su varirale: na početku lečenja su sve bolesnice imale normalne vrednosti, tendencija porasta zabeležena nakon 3 i 18 meseci koja nije prelazila okvire normalnih vrednosti.

Zaključak: Sve bolesnice su uspešno završile lečenje, teriparatid se pokazao kao bezbedan lek tokom 18 mesečne primene. Varijacije serumskog kalcijuma i kaliciurije bile su blage i niskog rizika, dok varijacije vitamina D ukazuju na neophodnost individualnog doziranja suplementacije, na osnovu merenja serumske koncentracije vitamina D pre početka lečenja teriparatidom.

DEGENERATIVNA OBOLJENJA ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA

USMENA SAOPŠTENJA

US 08.

SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST KLINIČKOG PREGLEDA ZA DIJAGNOZU SINDROMA KARPALNOG TUNELA U POREĐENJU SA ELEKTROMIONEUROGRAFSKIM NALAZOM

B. STOJIĆ, S. PAVLOV- DOLIJANOVIĆ, P. OSTOJIĆ, I. JEREMIĆ, N. ĐUROVIĆ,
S. JANJIĆ, V. SAVIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Sindrom karpalnog tunela je najčešća kompresivna neuropatija na gornjim ekstremitetima. Dijagnoza se najčešće zasniva na anamnestičkim podacima i kliničkom pregledu, a zlatni standard za dijagnozu kompresije n. medijanusa u nivou ručnog zloba je elektromioneurografska (EMNG) nalaz.

Cilj rada: Ispitati senzitivnost i specifičnost kliničkih znakova i simptoma - znaka toplomera („flick sign“ engl), Tinelovog i Falenovog znaka, za dijagnozu sindroma karpalnog tunela u odnosu na EMNG nalaz.

Bolesnici i metode: Prospektivnim ispitivanjem je obuhvaćeno 67 bolesnika (60 žena i 7 muškaraca), prosečne starosti $56 \pm 11,03$ godina, kod kojih je EMNG pregledom utvrđeno postojanje kompresivne lezije n. medijanusa u zglobu bar jednog ručja. EMNG pregledu prethodio je klinički pregled, koji je podrazumevao anamnezu (radi evidencije „znaka toplomera“ - olakšanje tegoba u toku noći kada bolesnik izvodi pokrete trešenja ručnog zgloba i ruke kao kada se trese toplomer) i izvođenje provokativnih testovova (Tinelov znak - perkusija ručnog zgloba sa palmarne strane uzrokuje pojavu parestezija u inervacionom području n. medijanusa i Falenov znak - fleksija ručnog zgloba od 90 stepeni u trajanju od 60 sekundi provocira parestezije u inervacionom području n. medijanusa). EMNG nalaz je smatrana pozitivnim ukoliko je uočena produžena terminalna latanca za motorni i/ili senzitivni medijanus i/ili snižena senzitivna brzina provodjenja n. medijanusa. Podaci su statistički obrađeni u programu SPSS 16 for windows.

Rezultati: Karakterističan EMNG nalaz za sindrom karpalnog kanala zabeležen je na 109 šaka kod 67 bolesnika. Upoređujući sa EMNG nalazom utvrđeno je da je senzitivnost (Sn) „znaka toplomera“ za dijagnozu sindroma karpalnog tunela 75 %, specifičnost (Sp) 80%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) 94%, negativna prediktivna vrednost (NPV) 42,5%, a površina ispod ROC krive 0,776. Tinelov znak ima Sn 63%, Sp 84%, PPV 94%, NPV 34% a izračunata površina ispod ROC krive je 0,737. Senzitivnost Falenovog znaka iznosi 77%, Sp 68%, PPV 91%, NPV 40% i površina ispod ROC krive 0,725. Specifičnost i PPV istovremenog prisustva sva tri znaka je 100%, uz Sn 44% i NPV 29%, površina ispod ROC krive 0,720.

Zaključak: „Znak toplomera“, Tinelov znak i Falenov znak su pojedinačno jednakо senzitivni i specifični pokazatelji kompresije n. medijanusa u zglobu ručja ali bi za postavljanje definitivne dijagnoze ipak trebalo uraditi EMNG pregled. Istovremeno prisustvo sva tri klinička znaka dovoljno je za postavljanje dijagnoze sindroma karpalnog tunela i započinjanje lečenja.

POSTERI

P 42.

CERVIKALNI SINDROM I PRATEĆI PSIHIČKI SIMPTOMI I FENOMENI

M. STANKOVIĆ¹, D. BODONJI², S. POPOVIĆ-PETROVIĆ³

¹ Opšta bolnica Vrbas, Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vrbas, Srbija

² D.Z. "V.Vlahović", Služba za zdravstvenu zaštitu radnika, prevenciju i kontrolu bolesti, Odeljenje Medicine rada, Vrbas, Srbija; ³Institut za onkologiju Vojvodine, Zavod za rehabilitaciju, Sremska Kamenica, Vojvodina

Uvod: Poslednjih decenija postoji naglašeno interesovanje za odnos depresije i anksioznosti, kako na nivou emocija, odnosno stanja, tako i sindroma i poremećaja. Kod pacijenata sa cervikalnim sindromom uočena je raznolikost psihičkih simptoma i fenomena. U medicini je česta komorbidnost poremećaja. Pogotovo se afektivni poremećaji često javljaju kao sekundarni, tako da komorbidno javljanje afektivnih i anksioznih poremećaja nije dokaz da su oni jedan te isti poremećaj, kao što ni komorbidnost bilo koja dva oboljenja u medicini ne znači da se radi o istoj bolesti.

Cilj rada: Da se kod pacijenata sa cervikalnim sindromom prikaže prisutnost depresije i anksioznosti, kao i njihov odnos korišćenjem standardizovanih upitnika za iste.

Materijal i metode: Radom je obuhvaćen 61 pacijent (9 muškaraca i 52 žene) obradjeni po jedinstvenoj metodologiji anamneze, kliničkog pregleda i radiografije vratnog dela kičmenog stuba u dva pravca. Dijagnoza cervikalnog sindroma postavljena je na osnovu dijagnostičkih kriterijuma za osteoartrozu kičme. Pacijenti su podeljeni u dve grupe:

ispitivana (cervikobrahijalni sy) i kontrolna (cervikalni i cervikocefalni sy). Svi pacijenti su popunili standardizovane upitnike: Spilbergov Inventar Anksioznosti (STAI – Y) sa skalom STAI-S za stanje anksioznosti i STAI-T za crtu anksioznosti kao i Bekovu skalu depresivnost (BDI-II) i upitnik za procenu zdravlja pacijenta-deo za depresiju (PHQ-9).

U statističkoj obradi korišćene su metode deskriptivne statistike, a u analitičkoj studentov T-test i Pearson-ova korelacija.

Rezultati: Radom je obuhvaćen 61 pacijent: 9 muškaraca (14,81%) prosečne starosne dobi od 50,2 god (41-56) i 52 žene (85,21%) prosečne starosne dobi od 48,6 god (19-74). Klasnim intervalom (7 god) nadjena je sledeća distri-

bucija frekvence: 19 -26 (5), 27-34 (5), 35- 42 (8), 43-50 (17), 51- 58 (20), 59–66 (5), 67 - 74 (1). Distribucija bracnog statusa: neodata/neoženjen, razvedeni 17 (27,9%), u braku 37 (69,7%), udovica/ udovac 7 (11,5%). Distribucija zaposlenosti: zaposleni 33 (54%), nezaposleni 16 (26,2%), penzioneri 12 (19,7%). Distribucija obrazovanja: osnovno 2 (3,3%), srednje 33 (54,1%), više i visoko 26 (42,6%). Gradsko stanovanje 57 (93,4%), selo 4 (6,6%). Distribucija cervikalnog sindroma: Ispitivana grupa 29 (47,5%) i Kontrolna grupa 32(53,3%). Vrednost T-testa ispitivane i kontrolne grupe za: parametar STAI-S $t = 1,176$ $p > 0,05$ (nema statistički značajne razlike stanja anksioznosti);

za parametar STAI-T $t = 0,258$ $p > 0,05$ (nema statistički značajne razlike crte anksioznosti)

za parametar BDI-II $t = 2,75$ $p < 0,01$ (visoko statistički značajna razlika depresivnosti)

za parametar PHQ-9 $t = 3,35$ $p < 0,01$ (visoko statistički značajna razlika depresivnosti)

upitnici BDI-II i PHQ-9 međusobno korelišu visokim stepenom statističke značajnosti ($r = 5,96$ $p < 0,001$)

za parametar BDI-II i STAI-S $r = -0,309$ $p > 0,05$ (nema statistički značajne korelacije stanja anksioznosti i depresije)

Zaključak: Kod pacijenata sa cervikalnim sindromom evidentira se zastupljenost depresije i anksioznosti.

U ispitivanoj grupi postoji visoko statistički značajna razlika depresije praćena standardizovanim upitnicima BDI-II i PHQ-9 u odnosu na kontrolnu grupu.

Oba upitnika za depresiju međusobno su korelisala visokim stepenom statističke značajnosti.

U ispitivanoj grupi nađeno je stanje i crta umereno izražene anksioznosti, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. U ispitivanoj grupi nije nađena statistički značajna korelacija anksioznosti i depresije. PHQ-9 upitnik se može koristiti u rutiskom pregledu pacijenta sa cervikalnim sindromom kao screening test kod suspektnog stanja depresivnosti.

P 43.

UČESTALOST VANZGLOBNOG REUMATIZMA U ODNOSU NA POL I STAROSNU DOB

Z.PETKOVIĆ-MIRKOVIĆ¹, V. NESTOROVIĆ¹, S. DJUROVIĆ², M. FAJERTAG², G.JAKŠIĆ², B. DEJANOVIĆ¹, G. NIKOLIĆ¹

¹Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

²Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

Uvod: Vanzglobni reumatizam obuhata oboljenja mekih tkiva, odnosno vanzglobnih struktura sistema za kretanje tj. tetivnih pripoja, tetiva i tetivnih omotača, kapsule zglobova, mišića i mišićnih fascija. Karakterišu se lokalizovanim ili difuznim bolom i ukočenošću.

Cilj rada: Osnovni cilj ovog rada je da se utvrdi zastupljenost bolesnika po polu, starosna struktura po polu, kao i neke demografske karakteristike obolelih od vanzglobnog reumatizma i gonartroze.

Materijal i metode: Ovo istraživanje obavljeno je kao skrning test i obuhvatilo je 40 bolesnika koji su lečeni na Internom odeljenju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici. Svi ispitani su imali degenerativne promene na kolenim zglobovima koje su dijagnostikovane radiografskim nalazom, praćene vanzglobnim reumatizmom.

Rezultati rada: Od ukupnog broja ispitanika u velokom procentu dominiraju bolesnici ženskog pola 65%; ($\chi^2 = 0,50$; $p > 0,05$), što navodi na zaključak da žene češće oboljevaju. Što se tiče životne dobi po polu bolesnika, od ukupnog broja obolelih 50% pripada petoj i šestoj deceniji života, 35% trećoj i četvrtoj, a 15% sedmoj ($\chi^2 = 0,72$; $p > 0,05$).

Osim pola i uzrasta veliki rizik za pojavu vanzglobnog reumatizma kod obolelih sa degenerativnim promenama su i konstitucionalna skolonost, kao i fizička opterećenja. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da se vanzglobni reumatizam javio kod 50% radnika, 35% zemljoradnika i 15% nezaposlenih ($\chi^2 = 0,72$; $p > 0,05$). Navedeni podaci su u skladu sa navodima u literaturi.

Zaključak: Iako su benigne prirode i prolazna, značaj vanzglobnih reumatskih oboljenja ogleda se u njihovj masovnosti. Učestalija su kod ženskog pola i osoba u punoj životnoj dobi i radnoj snazi.

Ključne reči: Vanzglobni reumatizam, pol, starosna struktura

P 44.

POVEZANOST BOLA AHIOVE TETIVE SA PATOLOŠKIM STANJEM TETIVE: ULTRAZVUČNADIJAGNOSTIKA

K. FILIPOVIĆ¹, J. ZVEKIĆ-SVORCAN¹, S. TOMAŠEVIĆ-TODOROVIĆ², B. VASIĆ¹

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

²Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Klinički Centar Vojvodina

Uvod: Ultrazvuk (UZ) je odlično inicijalno dijagnostičko sredstvo kad su u pitanju različita patološka stanja Ahilove titive (tendinoza, paratendinitis ili bolesti insercije titive), pa ipak kod rupture prednost se daje MRI.

Cilj rada: Proceniti korisnost sonografije u dijagnostici patoloških stanja Ahilove tetive

Materijal i metode: Sonografski pregled tetive je urađen kod 23 bolesnika, od novembra 2011 do maja 2012 godina u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u N. Sadu. Bolesnici su bili upućivani na sonografski pregled zbog bola Ahilove tetive. U analizu nisu uključeni oni koji su imali prethodnu traumu tetive, što se smatralo za faktor isključenja. Pregled se vršio u standardnom položaju (proniran položaj, stopala vise preko ivice stola) linearom sondom, frekvencie 10 MHZ. Ahilova tetiva je pregledana oba skena, Ls i Ts. Radi komparacije pregledana je i suprotna Ahilova tetiva. Sonografski je praćena patološka izmenjenost tetive.

Rezultati: Obuhvaćeno je 23 bolesnika, 25 Ahilovih tetiva (2 bolesnika su imali bol obe tetive). Muškaraca je bilo više, ukupno 16. Prosečna starost je iznosila $44,56 \pm 12$ godina (30-59). 5 bolesnika je imalo uredan sonografski nalaz. Sonografski prisutnost kalcifikata unutar tendinozne izmenjene tetive je imalo 10 (43,47%); tendinitis bez kalcifikata je nađen kod 7 bolesnika (30,43%). UZ znake paratendinitisa, uz proširenje tetive je imalo 3 bolesnika (13,04%), dok je retrokalkanealni burzitisa imalo 3 bolesnika i to oni koji su imali sonografske znake tendinoze.

Zaključak: Kao i u drugim lezijama mekih tkiva, ultrazvuk se pokazao kao korisno sredstvo za procenu patoloških stanja i trebalo bi ga uvrstiti u dijagnostički protokol za bolna stanja Ahilove tetive.

P 45.

SINOVIJALNA OSTEOHONDROMATOZA LAKTA - prikaz slučaja

M. ŠLJIVIĆ, D. MENKOVIĆ, M. KARADŽIĆ

Institut "Niška Banja", Niška Banja

Uvod: Sinovijalna osteohondromatoza (SOC) je retka bolest nepoznate etiologije, koja se odlikuje pojavom multiplih kartilaginoznih telašaca u vezivnom tkivu ispod površine sinovijalne membrane. Ove hrskavičave metaplasticne promene se unutar membrane organizuju u nodule; dejstvom čak i manjih trauma ulaze u zglobni prostor, ponekad i u tetivne ovojnice i burze. U daljem toku osificiraju, odn. kalcificiraju, kompromituju zglobni prostor, dalje oštećujući artikularne površine što rezultira pojavom artroza. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, radioloških i MRI snimaka, a definitivno se potvrđuje patohistološkim nalazom, gde se na uzorku sinovijalnog tkiva iz njegove ivice, vide iregularno postavljene mase koštanog, osteoidnog i hrskavičnog tkiva, bez proliferacije ivičnih ćelija sinovije i znakova inflamacije

Cilj rada: Prikaz pacijenta.

Materijal i metode: P.S. star 58 godina, muškog pola, javio se aprila 2012. g lekaru zbog bolova i povremenih blokada u zglobu desnog laka, sa laganim ali progresivnim smanjenjem obima pokreta. Pri pregledu nadjena umanjena ekstenzija do 20 stepeni do punog obima, fleksija takodje nepotpuna, limitirana za 15-20 stepeni, pokreti supinacije i pronacije očuvani. Krepitacije uočene pri pasivnim pokretima iz fleksije u ekstenziju; Nalaz na drugim zglobovima bio je bez osobitosti. Standardne laboratorijske analize u granicama normale

Rezultati: Na radiografijama (slika 1 i 2) lakatnog zgloba vidljive su multiple, glatke, kalcifikovane mase ovalnog i okruglog oblika u zglobnom prostoru (tipične „popcorn ball“ loptice kalcifikovane hrskavice), različitih veličina - od submilimetarskih do santimetra u prečniku, koje ispunjavaju dobar deo zglobnog prostora; kao uzgredan nalaz vide se i degenerativne promene (suženje zglobnog prostora, zone subhondralne skleroze sa masivnim ivičnim koštanim proliferatima). Na MR pregledu artikularni prostori i sinovijalni recessus ispunjeni su multiplim formacijama niskog signalnog intenziteta (kalcifikacije) a uz njih prisutne su i tvorevine sa karakteristikama koštanog tkiva (osifikacije, slika 3 i 4). Bolesnik je upućen ortopedu radi operativnog uklanjanja metaplastičnih promena.

Zaključak: SOC je bolest odraslih,srednjeg životnog doba (od 30-50 godine),četiri puta češće u muškaraca; Po pravilu monoartikularna, najčešće zahvata koleno (do 50%), a potom lakan,kuk i ramena.Simptomi i znaci bolesti su najčešće hroničan,progresivan bol i otok zahvaćenog zglobo,koji se pogoršava sa fizičkom aktivnošću, pojava zglobnog izliva uz ograničenje obima pokreta.Klinički se nadje krčanje,pucketanje i blokada (ukočenost) zglobo pri pokretima;Recidivantne blokade dovode do sekundarne artroze. Klasičan Rtg nalaz je pojava intraartikularnih telašaca koja imaju tipične 'kokičaste' kalcifikacije sklerotičnih ivica i radiolucentne centralne zone,po čemu se razlikuju do ostalih intraartikularnih telašaca.Od komplikacija veoma retko javlja se maligna transformacija u hondrosarkom,kada se mora učiniti totalna sinovijalna ekskizija i zamena zglobo totalnom endoprotezom.Diferencijalno dijagnostički razmatraju se SOC u vezi traume (avulzione frakture,fragmentacije meniscusa), artroze,sinovijalne proliferacije (pigmentni vilonodularni sinovitis), neoplazije, disekantni osteohondritis (OCD), sekvestri u osteomijelitu, neuroartropatija (Charcot zglobovi u diabetu).Histološka diagnoza je odlučujuća. Terapija-asimptomatski pacijenti ne zahtevaju terapiju. U onih sa tegobama može se načiniti artroskopsko ili hirurško uklanjanje slobodnih zglobnih tela. Kod recidiva bolesti ili metaplastične sinovije većeg obima,neophodna je totalna sinovijektomija.

P 46.

OSTEOID OSTEOM - prikaz bolesnika

S. ŠERIĆ, T. JOVIĆ, D. JABLANOVIĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Osteoid osteom je primarni benigni koštani tumor koji se sastoji iz takozvanog nidusa opasanog zonom sklerotične kosti. Nidus se sastoji iz osteoidnog tkiva smeštenog u rastresitom, dobro vaskularizovanom vezivnom tkivu. U nidusu se mogu naći kalcifikacije. Iako može da se pojavi u bilo kojem delu skeleta, najčešći je u dugim cevastim kostima (oko 90%), a od ovih u femuru i tibiji (oko 60%). Uglavnom je lokalizovan intrakortikalno. Češće se viđa u muškaraca (3:1). Može da se javi u bilo kom uzrastu, ali se najčešće viđa kod mladih osoba (oko 70% pacijenata je mlađe od 20 godina). Čini oko 5% svih primarnih benignih tumora kostiju. Imidžing metode koje se koriste u dijagnostici osteoid osteoma su radiografija, scintigrafija, arteriografija, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonancija. Terapija je najčešće operativna, izlečenje je potpuno, a recidivi se ne javljaju.

Prikaz bolesnika: Bolesnik star 19 godina. Unazad nekoliko meseci oseća bol duž desne potkolenice i u desnom stopalu, koji se javlja u kasnim popodnevним satima i tokom noći. Tegobe su manje izražene tokom ostalog dela dana.Objektivno postoji blaga bolna osetljivost duž desne potkolenice.

Laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama.

Načinjene su radiografije desne potkolenice na kojima se u posterolateralnom aspektu srednjeg dela tibije vidi kortikalno zadebljanje u dužini od oko 7cm, unutar koga se vidi lezija u vidu ovalnog rasvetljenja, promera oko 10x5mm, sa centralnim punktiformnim kalcifikacijama (Sl. 1,2).

Postavljena je sumnja da se radi o osteoid osteomu i indikovan MR pregled na kome se u srednjoj trećini dijafize desne tibije posterolateralno i intrakortikalno vidi koštana lezija promera 5,4x4,5x8,5mm, izodenzna sa mišićima u SE-T1W sekvcencama, a hiperintenzna u TSE-T2W i GE-STIR sekvcencama sa hipointenznim punktiformnim centrom. Lezija je okružena vretenasto zadebljalim korteksom u dužini od oko 6,5cm, a oko lezije je prisutan koštani edem (Sl. 3,4,5,6,7). U visini promene, između tibije i zadnjeg tibijalnog mišića, prisutna je manja, srpolika količina tečnosti.

Ovakav RTG i MR nalaz odgovara nidusu osteoid osteoma. Pacijent je operisan, a patohistološki je verifikovan osteoid osteom.

Zaključak: Radiografska slika osteoid osteoma kod našeg bolesnika je dosta karakteristična. Ipak, diferencijalno dijagnostički, mogu dođu u obzir i druge bolesti: Stres frakturna, intrakortikalni apses, sklerozirajući osteomijelitis Garre i osteosarkom. Zbog toga je urađen MR pregled, koji je dokazao da se radi o ovom koštanom oboljenju.

Naknadno prispeli rad

P 47.

PRIKAZ PACIJENTA SA PIGMENTIRANIM VILONODULARNIM SINOVITISOM ZGLOBA KUKA

LJ. BOŽIĆ-MAJSTOROVIĆ, D. JOVIĆ, M. VUKČEVIĆ, S. MILOVANOVIĆ, N. PRODANOVIĆ
Klinički Centar Banja Luka, Klinika za unutrašnje bolesti- Reumatologija sa imunologijom

Uvod: Pigmentni vilonodularni sinovitis je rijetka benigna proliferativna lezija nepoznatog uzroka, za koju je karakterističan resičast rast i pigmentacija sinovijalne ovojnice. Obično je monoartikularan, najčešće zahvata koljeni zglob ali se može rjeđe javiti i na drugim zglobovima.

Cilj rada: Doprinos diferencijalno dijagnostičkoj dilemi sinovitisa zgloba kuka.

Materijal i metode: kliničko, laboratorijsko, patohistološko i radiološko ispitivanje.

Rezultati: Pacijent G.P. star 32 godine primljen je na naše odjeljenje zbog bolova u desnoj preponi. Pacijent je jula 2010 godine hospitalizovan na Klinici za infektivne bolesti VMA Beograd, zbog povišene tjelesne temperature nejasnog porijekla, bolovima u desnoj preponi. Na osnovu učinjenih ispitivanja konzilijarno razmatran i dijagnostikovan kao specifični artritis desnog zgloba kuka. Tuberkulostaticima liječen osamnaest mjeseci. Kako ordinirana ATL terapija nije dala očekivane rezultate, a u laboratorijskim analizama se vidi povišena sedimentacija, povišene vrijednosti faktora nespecifičnog zapaljenja, Quantiferon test je negativan. Urađena NMR kukova, viđene erozije koštanih struktura u regiji glave desnog femura praćena sa većim intraartikularnim izljevom i inflamatornim procesom na sinoviji i okolnim mekim tkivima. Konzilijarno smo odlučili da se uradi artroplastika desnog kuka. Patohistološki nalaz potvrdi postojanje pigmentnog vilonodularnog sinovitisa. Postoperativni tok uredan, aktuelno pacijent se prati ambulantno i subjektivno je bez tegoba.

Zaključak: Vilonodularni sinovitis je rijedak klinički entitet i predstavlja veliku diferencijalno-dijagnostičku dilemu. U slučaju našeg pacijenta trebalo je oko 24 mjeseca za definitivnu dijagnozu.

**KURS: ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE I LEČENJA
HRONIČNIH ARTRITISA I OSTEOPOROZE**

Institut za reumatologiju, Beograd

REUMATOIDNI ARTRITIS – RANA DIJAGNOZA, PRAĆENJE AKTIVNOSTI I TERAPIJA

NEMANJA DAMJANOV, NADA VUJASINOVIĆ-STUPAR, PREDRAG OSTOJIĆ

UVOD

NADA VUJASINOVIĆ-STUPAR

Reumatoидни артритис (RA) је хронична системска запалјенска болест, коју карактерише упала зглобова, која ако је недовољно леђена доводи до њихове деструкције. Болест изазива смањење функционалног капацитета, радну неспособност, инвалидност и значајно умањује квалитета живота оболелих. У току последње десетиће наведен је значајан напредак у бољем познавању этиопатогенетских аспекта RA, раних дијагностичких маркера развоја RA, прогресије болести и њеног исхода. Напредак у разумевању патогенезе RA је doveо до развоја новог терапијског концепта лечења, укључујући редовне контроле болесника са циљем да се постигне ремисија (или бар ниска активност) болести (1). Оваки савремени концепт лечења RA препоручен од стране интернационалних експерата је моделiran према концепту лечења дијабетеса мелитуса са чврстом контролом болесника (чести прегледи и брза нивелација дозе лека до неопходне) са циљем постизања брзе контроле болести до одрживе ремисије. Овакав модел лечења захтева објективно, прецизно мерење степена активности болести, који је показатељ на основу кога се спроводи планирано лечење. Постављање врло ефикасних биолошких лекова за лечење RA је ремисију RA као постављени циљ лечења свакако учинила могућом.

RANA DIJAGNOZA RA

PREDRAG OSTOJIĆ

Reumatoидни артритис (RA), као најчешћи и најзначајнији узрок хроничног запалjenja зглобова, најдеструктивнији је и најерозивнији у првим месецима трајања болести. Због тога је веома важно да се RA што пре препозна и дијагностikuje, како би се правовремено започела терапија хемијским и/или биолошким болест-модификујућим лековима (BML), пре развоја озбиљног оштећења зглобова.

У дијагностici RA smo se do nedavno rukovodili kriterijumima Američkog koledža за реуматологију (ACR) iz 1987. године (табела 1). Najmanje 4 od 7 kriterijuma morali su biti prisutni за постављање дијагноze. Међутим, ови кriterijumi nisu били осмишљени као дијагностички, већ као класификациони, те су првенствено били намењени епидемиолошким и клиничким истраживањима, али нису били погодни за „рану“ дијагноzu болести.

Tabela 1.
ACR kriterijumi za klasifikaciju RA iz 1987. godine

Jutarnja ukočenost u trajanju od jednog sata ili više
Artritis bar tri grupe zglobova *
Artritis zglobova šaka
Simetričnost artritisa
Reumatoидни ćvorићи
Reumatoидни faktor у serumu
Radiografske promene tipične за RA (suženje zglobnih prostora и erozije)

* Moguće grupe zglobova – PIP, MCP, ručje, lakat, koleno, skočni, MTP zglobovi.
Artritis mora da traje najmanje 6 nedelja.

Kriterijumi ACR su pisani u vreme kada se pristup bolesniku sa RA značajno razlikovao od savremenog. Tako su erozije na zglobnim površinama, vidljive klasičnom radiografijom definisane kao jedan od kriterijuma. Nove dijagnostičke metode, poput nuklearne magnetne rezonancije i ultrasonografije, omogućavaju otkrivanje erozija znatno pre nego što one postanu vidljive klasičnom radiografijom. Zbog toga se u savremenoj reumatologiji nalaz radiografski vidljivih erozija na zglobovima bolesnika sa RA, smatra posledicom zakasnelog, odnosno neuspešnog lečenja. Još jedan od ACR kriterijuma koji je sporan sa aspekta rane dijagnoze RA, jeste reumatoидни faktor (RF). Oko 30% bolesnika sa RA nema RF. S druge strane, bolesnici sa drugim, neerozivnim hroničnim artritisima, poput Sjögrenovog sindroma, mogu da imaju prisutan RF u serumu, kao i 10% osoba zdrave populacije. Procenjena senzitivnost RF za RA je 75-80%, a specifičnost 80-85%. Uzimajući ovo u obzir, može se zaključiti da na osnovu ACR kriterijumima iz 1987. godine, bolesnici sa hroničnim artritisom mogu dugo ostati neklasifikovani, čekajući na primer razvoj erozija, kako bi se postavila dijagnoza RA i započelo adekvatno lečenje.

Od 2002. godine postoji mogućnost ispitivanja antitela na citrulisane peptide (ACPA). Njihova senzitivnost za RA je manja od RF i iznosi oko 67%, ali zato imaju visoku specifičnost (95-98%). Učestalost ACPA u zdravoj populaciji je svega 0.4%. Zbog visoke specifičnosti, ACPA su uvrštena u nove klasifikacione kriterijume za RA, koji su objavljeni 2010. godine, nastali kao rezultat udruženog napora eksperata ACR i EULAR-a (2). Utvrđeno je četiri dijagnostičkih kriterijuma – distribucija artritisa, trajanje artritisa, prisustvo antitela (RF ili ACPA) i izraženost zapaljenskog sindroma (brzina sedimentacije eritrocita i vrednost C-reaktivnog protein). U tabeli 2. prikazan je način bodovanja svakog od dijagnostičkih kriterijuma. Sabiranjem bodova dobija se ukupni skor za dijagnozu RA, koji može da ima vrednost od 0 do 10. Ukoliko je skor 6 ili veći postavlja se dijagnoza RA.

Tabela 2.
ACR/EULAR kriterijumi za klasifikaciju RA iz 2010. godine

Distribucija artritisa	Broj bodova
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zglobova	2
4-10 malih zglobova	3
Više od 10 zglobova	5
Imunoserološki pokazatelji	Broj bodova
Negativni RF i ACPA	0
Pozitivan RF i ili ACPA u niskom titru	2
Pozitivan RF i ili ACPA u visokom titru	3
Pokazatelji zapaljenja	Broj bodova
Normalna SE i CRP	0
Povišena SE i CRP	1
Trajanje artritisa	Broj bodova
Kraće od 6 nedelja	0
6 nedelja i duže	1

Pod velikim zglobovima se podrazumevaju ramena, laktovi, kukovi, kolena i skočni zglobovi. Distalni interfalangealni zglobovi (DIP), prvi karpometakarplani zglob (CMC) i prvi metatarzofalangealni zglob (MTP I) ne ulaze u zbir zglobova za prvi kriterijum (distribucija zglobova). Pojam malih zglobova se odnosi na metakarpofalangealne zglobove (MCP), proksimalne interfalangealne zglobove (PIP), MTP zglobove (od 2. do 5.) i ručne zglobove. Negativnim RF i ACPA se smatra titar ovih antitela, koji je niži od gornje referentne vrednosti za datu laboratoriju. Kriterijum „pozitivan RF i ACPA u niskom titru“ podrazumeva da titar antitela ne prelazi trostruku vrednost gornje referentne vrednosti. Ako je veći od trostrukе vrednosti, smatra se da se radi o visokom titru. Normalne vrednosti SE i CRP se definišu referentim vrednostima svake laboratorije. Bolesnici sa skorom manjim od 6, koji se klasificuju kao nediferentovani arthritis, treba da se prate i iznova procenjuju, jer je moguće da vremenom ispune kriterijume za RA.

PRAĆENJE AKTIVNOSTI RA

NADA VUJASINOVIĆ-STUPAR

Pojava vrlo efikasnih, ali skupih ciljnih bioloških lekova za lečenje RA poslednje dekade je remisiju RA kao postavljeni cilj lečenja svakako učinila mogućom, ali se njihovim uvođenjem u lečenje RA povećala potreba reumatologa za neophodnim merenjem aktivnost bolesti u cilju optimalnog lečenja (3,4,5,6).

Preporučene mere za praćenje aktivnosti RA u kliničkoj praksi

Multistepeničastim postupkom progresivnog filtriranja do pojave preporuka za korišćenjem u kliničkoj praksi, ACR je izdvojio 6 mera koje su validne (proverljive) i izvodljive u kliničkim uslovima (tabela 3)(7).

Složeni indeksi	Lekar broj zglobova	VAS - globalna ocena		verzija HAQ	Bol	Definisani kriterijumi remisije
		bolesnika	ispitivača			
- Bolesnik						
PAS		16.		HAQ	•	3.
PAS-II		3.		HAQ-II	•	•
RAPID-3		3.		MDHAQ	3.	3.
- Bolesnik i lekar						
CDAI	3.	3.	•			3.
- Bolesnik, lekar i laboratorijski nalaz						
DAS28 (SE ili CRP)	3.	3.				3.
SDAI	•	•	•			•

* Redosled prikazanih mera nije uslovljen preporukama. VAS = vizualna analogna skala; HAQ = Health Assessment Questionnaire; PAS = Patient Activity Scale; RAPID-3 = Routine Assessment of Patients Index Data, sa 3 merenja; MDHAQ = Multidimenzionalni HAQ; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Skor aktivnosti bolesti sa 28 zglobova; SE = Sedimentacija eritrocita; CRP = C-reaktivni protein; SDAI = Simplified Disease Activitiy Index.

Svih 6 mera daju pojedinačnu numeričku vrednost i imaju definisane raspone koji indikuju nisku, umerenu i visoku aktivnost bolesti ili kliničku remisiju. U tabeli 3. su sumirane ključne karakteristike svake mere, čime se omogućava da lekar koji se bavi lečenjem bolesnika sa RA odabere najpogodniju meru za njegovu kliničku praksu.

Prve tri mere (PAS, PAS-II I RAPID-3) angažuju samo bolesnike, lako su izvodljive, praktične su, ne angažuju lekara, a bolesnici ih mogu ispuniti u pisanoj ili elektronskoj varijanti u čekaonici (potrebno je manje od 3 minuta za kompletiranje). Sve one sadrže 3 komponente: VAS bola, bolesnikovu procenu globalne aktivnosti bolesti i meru funkcionalne procene, koje su različite za ova tri instrumenta: PAS-HAQ-41 pitanje, PAS-II-HAQ-II-10 pitanja i RAPID-3 MDHQ-10 pitanja. Sve tri mere imaju prost matematički skor (tabela 4).

Tabela 4.
Granice za svaku mjeru aktivnosti RA prema preporukama ACR

Mere aktivnosti bolesti	Skale	Remisija	Niska/ minimalna	Umerena	Visoka/teška
Složena mera: bolesnik					
PAS	0-10	0,00-0,25	0,26-3,70	3,71 do < 8,0	8,00-10,00
PAS-II	0-10	0,00-0,25	0,26-3,70	3,71 do < 8,0	8,00-10,00
RAPID-3	0-10	0-1,0	>1,0 do 2,0	>2,0 do 4,0	> 4,0 do 10
Složena mera bolesnik - ispitivač					
CDAI	0-76	≤ 2,8	>2,8 do 10,0	> 10,0 do 22,0	> 22,0
Složena mera bolesnik-ispitivač- laboratorija					
DAS28 (SE ili CRP)	0-9,4	< 2,6	≥ 2,6 do < 3,2	≥ 3,2 do ≤ 5,1	> 5,1
SDAI	0-86	≤ 3,3	>3,3 do ≤ 11,0	> 11,0 do ≤ 26	> 26

*PAS = Patient Activity Scale; RAPID-3 = Routine Assessment of Patient Index data sa 3 merenja; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score sa zbirom 28 zglobova; SE = vrednost sedimentacije eritrocita; CRP = C reaktivni protein; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

Ostala 3 preporučena merna instrumenta uključuju lekara koji meri broj bolnih i otečenih zglobova od 28 pregledanih zglobova. CDAI, složeni indeks bolesnika i lekara dodaje 3 mere koje procenjuje lekar: broj bolnih i broj otečenih od 28 pregledanih zglobova i opštu procenu aktivnosti bolesti (tabela 5).

Tabela 5. <i>Poređenje kriterijuma Simplificiranog Indeksa Aktivnosti Bolesti (SDAI) i Kliničkog Indeksa Aktivnosti Bolesti (CDAI)</i>	
SDAI	CDAI
Broj bolnih od 28 zglobova Broj otečenih od 28 zglobova CRP VAS globalne procene aktivnosti bolesti-bolesnik VAS globalne procene aktivnosti bolesti- ispitivač SDAI je numerički zbir gornjih komponenti (raspon: 0-86)	Broj bolnih - od 28 zglobova Broj otečenih - od 28 zglobova VAS globalne procene aktivnosti bolesti-bolesnik VAS globalne procene aktivnosti bolesti- ispitivač CDAI je numerički zbir gornjih komponenti (raspon: 0-76)
Kategorije Remisija: $\leq 3,3$ Niska aktivnost bolesti: $> 3,3$ i ≤ 20 Umerena aktivnost bolesti: > 20 i ≤ 40 Visoka aktivnost bolesti: > 40 Značajno poboljšanje: smanjenje od 22 i više Neznačajno poboljšanje: smanjenje od 10 do 21	Kategorije Remisija: $\leq 2,8$ Niska aktivnost bolesti: $> 2,8$ i ≤ 10 Umerena aktivnost bolesti: > 10 i ≤ 22 Visoka aktivnost bolesti: > 22

SDAI = Simplified Disease Activity Index; CDAI = Clinical Disease Activity Index

Zahteva pouzdano i konzistentno obučenog istraživača za pregled zglobova. Dizajniran je kao jedinstvena numerička vrednost, ne zahteva korišćenje kalkulatora, ne zahteva akutne reaktante, čime se povećava njegova izvodljivost u kliničkim uslovima jer je mera realno dostupna u svako doba.

U mernim instrumentima SDAI i DAS28 (tabela 5 i 6) se uz lekara i bolesnika dodaju i laboratorijske merenja: u prvom se određuje CRP, a u drugom CRP ili sedimentacija eritrocita. Ovi složeni indeksi sadrže nekoliko komponenata, a glavna razlika ove dve mere je da DAS28 ne sadrži varijablu opšte procene aktivnosti bolesti od strane lekara. Razlika je i u složenijoj računici za dobijanje završnog skora DAS28, s obzirom na različitu težinu poje dinačnih mera (mera bolnih ima veću težinu nego mera otečenih zglobova).

Tabela 6.
*Formule za izračunavanje složenih mernih indeksa**

M e r n i indeks	Formula	Online izvor
CDAI	28SJC + 28TJC + IGA + PtGA	http://www.rheumatology.org/CDAI
DAS28		
DAS28-SE	$0,56 \sqrt{(28TJC)} + 0,28 \sqrt{(28SJC)} + 0,70\ln(SE) + 0,014 \text{ PtGA}$	http://www.das-score.nl/
DAS28-CRP	$0,56 \sqrt{(28TJC)} + 0,28 \sqrt{(28SJC)} + 0,36\ln(CRP + 1) + 0,014 \text{ PtGA} + 0,96$	http://www.das-score.nl/
PAS	$(HAQ \times 3,33 + VAS \text{ bola} + ptGA \text{ VAS})/3$	http://www.arthritis-research.org/research/pas
PAS-II	$(HAQ \text{ II} \times 3,33 + VAS \text{ bola} + ptGA \text{ VAS})/3$	http://www.arthritis-research.org/research/pas
RAPID-3	$(MDHAQ \times 3,33 + VAS \text{ bola} + ptGA \text{ VAS})/3$	http://mdhaq.org/Public/Questionnaires.aspx
SDAI	$28SJC + 28TJC + IGA + PtGA + CRP$	http://www.rheumatology.org/SDAI

* Numeričke skale se mogu zameniti vizualnim analognim skalama (VAS) u svim merama.

CDAI = Clinical Disease Activity Index; 28SJC = 28 swollen joint count; 28TJC = 28 tender joint count; IGA = istraživačeva globalna procena; PtGA = globalna procena bolesnika; DAS28 = Skor aktivnosti bolesti sa 28 zglobova; SE = sedimentacija eritrocita; CRP = C reaktivni protein; PAS = Patient Activity Scale; HAQ = Health Assessment Questionnaire; RAPID-3 = Routine Assessment of Patient Index Data sa 3 merenja; MDHAQ = Multidimenzionalni HAQ; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

Smanjenjem broja procenjivanih zglobova na samo 28 zglobova je dovelo do širokog prihvatanja i implementacije DAS28, CDAI i SDAI indeksa u rutinskom radu reumatologa radi klasifikacije RA u jednu od kategorija: visoka, umerena, niska aktivnost ili remisija bolesti (tabela 4).

Tabela 7. <i>Različite definicije remisije u RA</i>		
Definicija remisije	Formula	Granica
DAS28	$0.56\sqrt{(TJC28)} + 0.28\sqrt{(SJC28)} + 0.36\ln(CRP + 1) + 0.014GH + 0.96$	< 2,6
SDAI	$SJC28 + TJC28 + CRP + PTglobal + MDglobal$	$\leq 3,3$
CDAI	$SJC28 + TJC28 + PTglobal + MDglobal$	$\leq 2,8$
ACR/EULAR	$TJC28^* \leq 1 \text{ & } SJC28^* \leq 1 \text{ & } CRP \leq 1 \text{ & } PTglobal \leq 1$	≤ 4

28SJC: 28 Swollen joint count (zbir otečenih od 28 pregledanih zglobova);
 28TJC: 28 Tender joint count (zbir osetljivih od 28 pregledanih zglobova);
 CRP: C- reaktivni protein (mg/L DAS28-CRP4 i mg/dL druge definicije);
 GH: General Health (Bolesnikova procena opšteg zdravlja na 0-100mm VAS);
 PTglobal: patient's global assessment; Bolesnikova procena opšteg stanja na 0-100mm VAS;
 MDglobal: physician's global assessment; Opšte stanje procenjeno doktorom na 0-100mm VAS;

*ACR/EULAR preporučuju uključivanje stopala i skočnih zglobova, za evaluaciju remisije, ali korišćenje zbira 28 zglobova je dozvoljeno, imajući u vidu da je nađeno da je mali ukupni uticaj redukovanih broja zglobova.

Ne postoji opšta saglasnost kako je najbolje definisati remisiju RA, te se u literaturi sreću različite definicije i kriterijumi za remisiju do pojma potpunog odsustva znakova i simptoma bolesti. Bar 3 definicije remisije se koriste: DAS28 < 2,6, SDAI $\leq 3,3$ i CDAI skor $\leq 2,8$, a nedavno su ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League against Rheumatism) i OMERACT (Outcome measures in Rheumatology Initiative) definisali nove kriterijume za remisiju (tabela 7)(1).

Sve ove definicije remisije ispituju aktivnost bolesti u jednoj pojedinačnoj vremenskoj tački, čineći ih manje korisnim za dugotrajne studije praćenja (1).

EULAR-ovi kriterijmi odgovora

EULAR-ovi kriterijumi odgovora definišu kao „dobar“ ili „umereni“ odgovor i ne-respondere koristeći matriks koji uzima u obzir oba pokazatelja: apsolutno smanjenje aktivnosti bolesti i trenutni nivo aktivnosti bolesti na primenjenu terapiju primenom DAS28 (tabela 8). Da bi postigao „dobar“ odgovor prema kriterijumima EULAR-a, bolesnik mora biti u stanju „niske aktivnosti bolesti“ ili remisije i da postigne redukciju DAS28 $\geq 1,2$. Ako je bolesnik na kraju lečenja prema rezultatu DAS28 u stanju „umerene“ ili „visoke“ aktivnosti bolesti, on mora pokazati redukciju DAS28 $\geq 1,2$ da bi postigao umereni odgovor prema kriterijumima EULAR-a. Slično, ako je bolesnikova bolest „umereno“ ili „nisko“ aktivna, on mora da postigne redukciju DAS28 $> 0,6$ i $\leq 1,2$ da bi dostigao umereni odgovor prema EULAR kriterijumima.

Tabela 8.
EULAR-ovi kriterijumi za odgovor RA

Aktuelna vrednost DAS28	Poboljšanje DAS28 u odnosu na početnu vrednost		
	$\geq 1,2$	$> 0,6 \text{ i } \leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 3,2$	Dobar		
$> 3,2 \text{ i } \leq 5,1$		Umeren	
$> 5,1$			Nema

Međutim, ovakva dihotomna mera odgovora, (kao i ACR 20,50,70 odgovora) zahteva poređenje aktivnosti bolesti u dve odvojene tačke, što je čini teškom za praćenje terapijskog odgovora u svakodnevnoj kliničkoj praksi (2).

Novi lekovi- nova strategija lečenja- zahtevaju stalno, kontinuirano praćenje, preciznije merenje aktivnosti bolesti. Do danas nema idealne mere za merenje aktivnosti RA. Pokazalo se da je korišćenje pojedinačne mere aktivnosti bolesti nepouzdano i neprecizno, te da su složeni merni indeksi koji uključuju bolesnika, i/ili lekara, sa ili bez pokazatelja inflamacije (SE,CRP), precizniji.

PRINCIPI LEČENJA RA

NEMANJA DAMJANOV

Strategija „leči do postizanja cilja“ (*Treat to target – T2T, engl.*) je opšteprihvaćena strategija lečenja RA od 2010. godine, kada su zvanično objavljene preporuke T2T inicijative (1), kao i EULAR-ove preporuke za lečenje RA (8). Prema T2T preporukama cilj lečenja RA je remisija bolesti, koja podrazumeva odustvo bilo kog znaka aktivnosti. Ukoliko je iz bilo kog razloga remisija nedostizna, na primer zbog kasnog početka lečenja, pridruženih bolesti ili nepodnošljivosti lekova, prihvatljiva je i niska aktivnost bolesti. Zbog toga je neophodno da se aktivnost bolesti redovno meri opšteprihvaćenim pokazateljima aktivnosti, kako bi se pravovremeno korigovala terapija koja ne daje zadovoljavajuće rezultate. Aktivnost bolesti treba meriti jednom mesečno do postizanja terapijskog cilja, a po postizanju remisije (ili bar niske aktivnosti bolesti) jednom u 3-6 meseci. Niska aktivnost, pa ni remisija, ne treba da zadovolje lekara ukoliko i dalje postoji radiološka progresija ili ukoliko se bolesnik loše oseća. Zbog toga u donošenju terapijske odluke treba uzeti u obzir strukturu oštećenja zglobova i funkciju sposobnost bolesnika.

Nakon postavljanja dijagnoze RA lečenje treba započeti metotreksatom, u dozi ne manjoj od 15mg nedeljno. Ukoliko je terapija metotreksatom kontraindikovana, bolesnika treba lečiti drugim sintetskim BML. Uz sintetski BML se mogu primeniti male ili srednje doze kortikosteroida do postizanja terapijskog efekta BML. Ukoliko se nakon 3-6 meseci dostigne terapijski cilj (remisija ili bar niska aktivnost bolesti) lečenje se nastavlja dotadašnjom terapijom. U suprotnom prelazi se na drugu fazu lečenja, koja podrazumeva dodavanje drugog, a po potrebi i trećeg sintetskog BML (ukoliko nema faktora loše prognoze). Ukoliko se proceni da su kod bolesnika prisutni faktori loše prognoze ($DAS_{28} > 5,1$, visok titar RF i/ili ACPA, rane erozivne promene, loša funkcionalna sposobnost) u terapiju se uvodi TNF-inhibitor ili tocilizumab (registrovani kao biološki lekovi prve linije). Ukoliko nakon narednih 3-6 meseci bolesnik ne dostigne nisku aktivnost bolesti ili remisiju, indikovana je

promena biološkog leka. TNF-inhibitor koji nije dao zadovoljavajuće rezultate može da bude zamjenjen drugim TNF-inhibitorom (pre svega golimumabom) ili biološkim lekom sa drugim mehanizmom dejstva (rituksimab, abatacept, tocilizumab).

LITERATURA

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631-7
2. Aletaha D, Noegi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (9): 1589-88
3. Salomon-Escoto KI, Gravalese EM, Kay J. Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):497-507. doi:10.1016/j.bepr.2011.10.007.
4. Bakker MF, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (suppl III):iii56-iii60.
5. Bijlsma JWJ, Winblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1409-1910.
6. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens AHM, Shenk AHM, ter Borg EJ et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449.
7. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):640-7. doi:10.1002/acr.21649.
8. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* (2010);69: 964-75

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, VMA, Beograd

SPONDILOARTROPATIJE

DUŠAN STEFANOVIĆ, BOJANA KNEŽEVIĆ, GORICA RISTIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Spondiloartropatije (spondiloartritis) je grupa bolesti u kojima je zahvaćen aksijalni skelet i imaju negativan reumatoидni faktor. Nevertebralni simptomi obuhvataju asimetričan periferni artritis, entezitis, iritis i mukokutane lezije. Međutim, bol u leđima je najčešća klinička prezentacija. Značajan napredak u dijagnostikovanju ovih bolesti je napravljen uvođenjem koncepta aksijalnog spondiloartritisa (SpA). Prema nedavno objavljenim klasifikacionim kriterijumima, pacijent sa bolom u leđima koji traje duže od 3 meseca i starosti ispod 45 godina u vreme početka simptoma, može da se dijagnostikuje kao SpA ako ima najmanje jednu karakteristiku SpA uz, ili radiografski verifikovansakroileitis ili prisustvo aktivne inflamacije sakroilijačnih zglobova na magnetnoj rezonanci. Ova prednost u dijagnostikovanju bolesti, udružena sa nedavno obajavljenim ASAS/EULAR (Assessment of Spondyloarthritis international Society/Europien League Against Rheumatisam) preporukama za lečenje AS, ukazuje da budućnost lečenja AS može biti mnogo svetlijia.

Ključne reči: spondiloartritis, ankilogirajući spondilitis, sakroileitis

SAVREMENI PRISTUP

DUŠAN STEFANOVIĆ

Spondiloartropatije, odnosno spondiloartritis, predstavljaju grupu bolesti koje obuhvataju ankilogirajući spondilitis, psorijazni artritis, artritis/spondilitis koji je povezan sa inflamatornim bolestima creva i reaktivni artritis. Pacijenti koji ne ispunjavaju kriterijume za jedan od podtipova se svrstavaju u nedovoljno definisane spondiloartritise. Karakterišu se zahvatanjem aksijalnog skeleta uz negativan reumatoидni faktor. Nevertebralni simptomi obuhvataju asimetričan periferni artritis, entezitis, iritis i mukokutane lezije. Međutim, bol u leđima je najčešća klinička prezentacija i karakteriše se po tome da ne prestaje nakon mirovanja. Najznačajniji predstavnik ove grupe je ankilogirajući spondilitis (AS). S obzirom da je zahvatanje aksijalnog skleta deo kliničke slike i ostalih bolesti nedavno je uvoden koncep aksijalnog spondiloartritisa (SpA) koji kao kišobran obuhvata sve bolesti iz grupe spondiloartritisa. U svakodnevnom kliničkom radu dijagnostikovanje zahvatanja aksijalnog skelata se pokazalo kao otežano i često zakasnelo što je dovelo do potrebe za definisanjem novih kriterijuma. Prema nedavno objavljenim klasifikacionim kriterijumima za SpA, pacijent sa bolom u leđima koji traje duže od 3 meseca i starosti ispod 45 godina u vremepočetku simptoma, može da se dijagnostikuje kao SpA ako ima najmanje jednu karakteristiku SpA uz, ili radiografski verifikovan sakroileitis ili prisustvo aktivne inflamacije sakroilijačnih zglobova na magnetnoj rezonanci (1). Ova prednost u dijagnostikovanju bolesti, udružena sa nedavno obajavljenim ASAS/EULAR (Assessment of Spondyloarthritis international Society/Europien League Against Rheumatisam) preporukama za lečenje AS, ukazuje da budućnost lečenja AS može biti mnogo svetlijia (2).

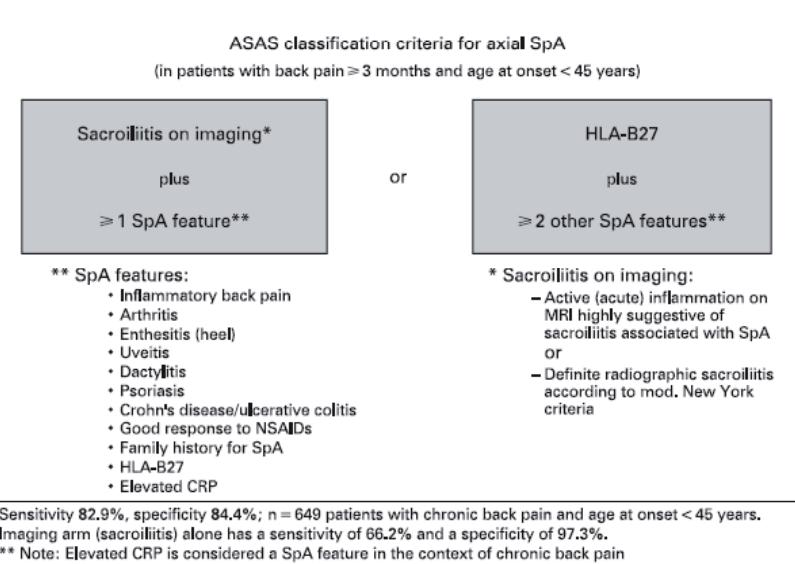
DIJAGNOZA

BOJANA KNEŽEVIĆ

Učestalost SpA se kreće od 0,2-1% u opštoj populaciji. Najzastupljeniji je AS koji se javlja u 0,5-1% stanovništva, a učestalost bolesti je u pozitivnoj korelaciji sa prisustvom HLA-B27 antiga. Najčešće počinje između 16 i 40-te godine života i javlja se 3-5 puta češće u muškaraca nego u žena (3). Bolest obično počinje u sakroiličnim zglobovima, a potom se širi na sve strukture kičme tako da je kasnije zahvaćen ceo kičmeni stub. Vremenom dolazi do osifikacije tetivnih i ligamentnih insercija dovodeći do ankiloze zglobova i koštanih premoščavanja pršljenova sa karakterističnom radiološkom slikom „bambusovog štapa”.

Postoji nekoliko različitih klasifikacionih kriterijuma za postavljanje dijagnoze spondiloartritisa: prvi su modifikovani New York kriterijumi iz 1984 godine, potom Amor kriterijumi i kriterijumi Evropske studijske grupe za spondiloartritise (ESSG) iz 1990/1991 godine. Jedan od uslova za postavljanje dijagnoze je radiografski dokazan sakrilitis što je jedan od glavnih uzroka kasnog postavljanja dijagnoze. Više od 50% pacijenata imaju simptome 6 godina pre postavljanja dijagnoze AS što je klinički neprihvatljivo i povezano je sa lošom prognozom bolesti i ishodom lečenja. (4,5). Zbog svega navedenog definisani su novi ASAS/EULAR klasifikacioni kriterijumi za SpA koji su objavljeni 2009. godine i pružaju mogućnost rane dijagnoze bolesti (Slika 1).

Prema ovim kriterijumima nalaz aktivne inflamacije na magnetnoj rezonanci je zamenio radiografski potvrđen sakrilitis. Pokazano je da je subhondralni otok kostiju najsenzitivniji marker aktivne inflamacije i da prethodi nastanku erozija. S obzirom da se javlja u ranoj fazi bolesti značajno pomaže u identifikaciji bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom(1).



Slika 1: Novi ASAS/EULAR klasifikacioni kriterijumi za SpA.

Novi ASAS/EULAR klasifikacioni kriterijumi su ispitivani i evaluirani u prospективnoj, internacionalnoj studiji na 649 pacijenata sa hroničnim lumbalnim bolom koji se prvi put javio pre 45 godine života. Oni su pokazali senzitivnost od 82,9% i specifičnost od 84,4% u postavljanju dijagnoze. Za praćenje aktivnosti bolesti najčešće se koristi serija upitnika koji su nastali u Velikoj Britaniji, u centru za reumatologiju Bath. Opšteprihvaćeni upitnici za praćenje aktivnosti bolesti i funkciskog statusa obolelih od ankilozirajućeg spondilitisa su: BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI-Bath Ankylosing Spondylitis Metrlogy Index, BASFI-Bath An-

kylosing Spondylitis Functional Index, BAS-G-Bath Ankylosing Spondylitis Global Assessment, BASRI-BASRIT-Bath Ankylosing spondylitis Radiology Index i Radiology Total index. Bolesnici kod kojih je postavljena dijagnoza SpA u ranoj fazi bolesti, bez obzira na stepen kliničke aktivnosti, zahtevaju aktivan pristup lečenju.

TERAPIJA

GORICA RISTIĆ

Prve ASAS/EULAR preporuke za lečenje AS su definisane 2006.g. (6) kada su objavljene i prve izmenjene preporuke za primenu anti TNF lekova (7). Samo 5 godina kasnije predstavljene su, kako redifinisane preporuke za lečenje bolesnika sa AS, tako i nove preporuke za primenu anti TNF lekova. (2,8).

Smernice za terapiju AS su podeljene u nekoliko odeljka (2):

I Opšte preporuke – neophodan je individualni pristup u zavisnosti od prisutnih manifestacija bolesti (zahvatanje aksijalnog skeleta, perifernih zglobova, prisustvo entezitisa, ekstra-artikularnih simptoma) kao i opšteg kliničkog statusa (godine, pol, komorbiditeti, pridružena terapija).

II Monitoring bolesti - uključuje detaljnu anamnezu, kliničke parametre, laboratorijske teste, imaging metode

III Nefarmakološko lečenje – edukacija i fizikalna terapija

IV Ekstra-artikularne manifestacije i komorbiditeti – prisustvo psorijaze, uveitisa i inflamatorne bolesti creva zahteva saradnju sa lekarima drugih specijalnosti. Treba biti svestan povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti i osteoporozu.

V Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (uključujući coxibe)– su lekovi prve linije kod bolesnika sa bolovima i ukočenošću i kontinuirano lečenje se savetuje kod pacijanta sa perzistentnom aktivnošću bolesti uz oprez kod bolesnika sa kardiovaskularnim ili gastrointestinalnim rizikom, ili oštećenjem bubrega.

VI Analgetici – paracetamol i opiodima slični lekovi mogu da se koriste kod neuspeha prethodne terapije ili prisustva kontraindikacija

VII Glukokortikoidi – preporučuje se lokalna primena na mestu muskulokletne inflamacije. Primena sistemskih GK za aksijalni bol se ne preporučuje

VIII Lekovi koji modifikuju tok bolesti–nema podataka da su efikasni kod zahvatanja aksijalnog skeleta. Sulfasalazin se preporučuje kod perifernog artritisa

IX Anti TNF terapija – preporučuje se kod pacijanata sa perzistentno visokom aktivnošću bolesti uprkos konvencionalnom lečenju prema ASAS preporukama (vidi dalje). Nema podataka o različitom efektu različitih anti TNF lekova na aksijalni skelet i zglobno/entezitične manifestacije bolesti, ali monoklonalna antitela imaju bolje rezultate u prisustvu zapaljenih bolesti creva. Najveći procenat remisije je postignut kod pacijenata u kojih bolest traje kraće od 3 godine (prosečno 15 meseci) i koji imaju sakroileitis samo na MR. U pacijenata sa gubitkom povoljnog odgovora na jedan anti TNF prebacivanje pacijenta na drugi anti TNF može biti korisno.

X Hirurgija– totalna artroplastika kuka sa preporučuje u pacijenata sa refraktarnim bolom, invalidnošću i radiografski prisutnim strukturalnim oštećenjem, nezavisno od godina starosti

Redefinisane ASAS preporuke za primenu anti TNF lekova u pacijenata sa AS (8):

1. kod pacijenata koji ispunjavaju modifikovane New York kriterijume za AS ali i kod onih koji ispunjavaju nove ASAS kriterijume za aksijalni SpA

2. kod pacijenata koji imaju neadekvatan odgovor na terapiju sa najmanje dva NSAIL tokom

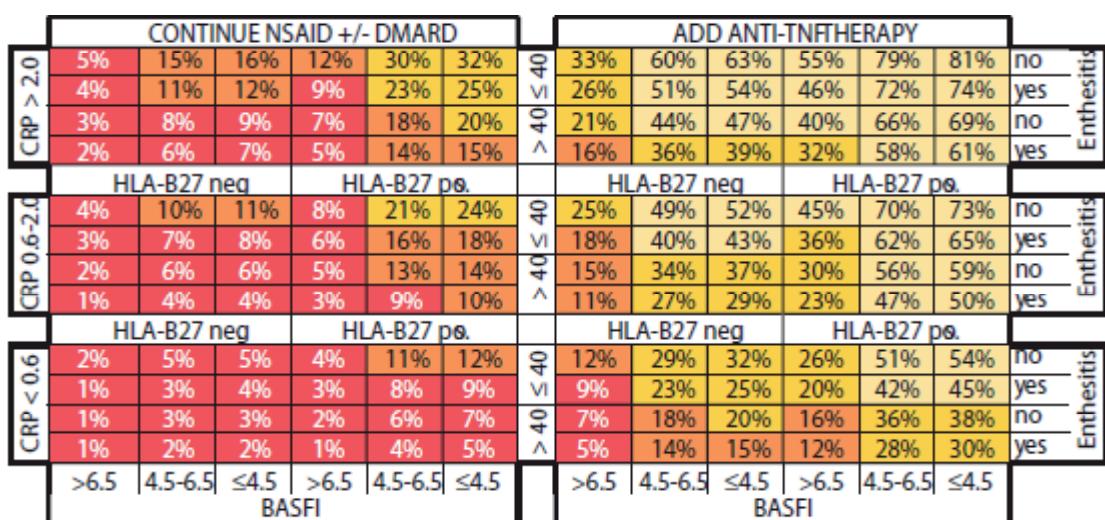
perioda od 4 nedelje (a ne 3 meseca kako je ranije bilo definisano – ovo je ujedno i najznačajnija promena u preporukama)

3. Kod pacijanata sa zahvatanjem samo aksijalnog skeleta nisu indikovani LMTB niti pre, niti za vreme terapije anti TNF-ovima.

4. procena terapijskog odgovora se vrši nakon 12 nedelja (ranije 6-12 nedelja)

Ko je pravi pacijent za anti TNF terapiju?

Tokom poslednje decenije značajan akcenat je stavljen na potrebu za individualnim pristupom u lečenju svakog pacijenta. Zbog toga je pokušano da se definišu prediktori povoljnog odgovora (smanjenje BASDAI za 50%) na anti TNF terapiju. Prošle godine su objavljeni rezultati analize dve velike kliničke studije gde su se kao glavni prediktori izdvojili: godine starosti, HLAB27 pozitivnost, prisustvo entezitisa, BASFI vrednost i visina CRP-a (9). Verovatnoća da se postigne BASDAI 50 odgovor u zavisnosti od prisustva prediktora terapijskog odgovora se procenjuje pomoću skale koja je prikazana i koja se koristi na sledeći način. Ako, na primer, imamo bolesnika koji je mlađi od 40 godina, nema entezitis u kliničkoj slici, ima $\text{BASDAI} \leq 4.5$, a $\text{CRP} > 2.0$ i HLAB27 je pozitivan, njegova verovatnoća da postigne BASDAI 50 odgovor je 81% ako prima anti TNF lekove a 32% ako prima samo NSAIL i/ili DMARD. Ova tehnika pomaže kliničaru u donošenju odluke u vezi terapije koju treba primeniti kod određenog pacijenta.



Slika: Verovatnoća da se postigne BASDAI 50 odgovor u zavisnosti od prisustva prediktora terapijskog odgovora (krugovima su obeleženi prediktori terapijskog odgovora, a kvadratima stepen verovatnoće za BASDAI 50 odgovor).

LITERATURA

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of SpomdyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-783.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70:896-904.
- Feldtkeller E. Age at onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. Z Rheumatol 1999;58: 21-30.
- Rudwaleit M, van der Heide D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004; 63: 535- 543.

5. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218- 27.
6. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 442 – 52
7. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 316 – 20 .
8. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908
9. Vastesaeger N, van der Heijde D., Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:973-981 .

S U M M A R Y

Clinic for Rheumatology and Clinical Immunology, Military Medical Academy, Belgrade

SPONDYLOARTHROPATHY

DUŠAN STEFANOVIĆ, BOJANA KNEŽEVIĆ, GORICA RISTIĆ

Spondyloarthropathy (or spondyloarthritis) is a group of diseases involving the axial skeleton and having a negative rheumatoid factor. Nonvertebral symptoms of spondyloarthropathies included asymmetric peripheral arthritis, enthesopathy, iritis and mucocutaneous lesions. However, lower back pain is the most common clinical presentation of the disease. A significant advance in the diagnosis of spondyloarthritis has been made by introducing the concept of axial spondyloarthritis (SpA). According to the recently developed classification criteria for SpA, a patient with back pain for more than 3 months and age of onset less than 45 years can be positively diagnosed with axial SpA if has at least one feature of SpA plus either radiographically verified sacroileitis or active inflammation of the sacroiliac joints based on magnetic resonance imaging. This advance in diagnosis, coupled with the recent update of the Assessment of SpondyloArthritis international Society/European League Against Rheumatism recommendations for the management of AS

Key words: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, sacroileitis,

*Institut za reumatologiju u Beogradu, NB Medicinskog fakulteta u Beogradu¹,
 Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja" NB Medicinskog fakulteta u Nišu²,
 Zavod za zaštitu zdravlja radnike železnice, Beograd³*

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE I LEČENJA OSTEOPOROZE

NADA PILIPOVIĆ¹, ALEKSANDAR DIMITIĆ², FILIP GOJKOVIĆ³

KRATAK SADRŽAJ: Mnogo je nerazjašnjenih pitanja u vezi dijagnoze i lečenja osteoporoze. Za sada, za ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, prema preporuci SZO, koristi se metod koji procenjuje kvantitet kosti. Preporučeni metod je dvostruka X zračna apsorpciometrija (DXA), a mesta merenja su kuk i slabinska kičma. Pregled treba raditi u ciljnoj grupi, kod postmenopauznih žena i muškaraca starih 50 i više godina koji imaju kliničke faktore rizika za prelom, a dijagnozu osteoporoze označava T scor -2.5 SD. Pošto je glavni cilj lečenja osteoporoze sprecavanje preloma, pored smanjene BMD značajni su (nekad značajniji) i klinički faktori rizika za prelom koje treba proceniti u ciljnoj grupi. Na osnovu procenjenih osteodenzitometrijskih i kliničkih faktora rizika za prelom treba doneti odluku o lečenju: uz pomoć FRAX indeksa ili na osnovu ličnog iskustva.

Ključne reči: Značaj osteoporoze, rana dijagnoza osteoporoze, Frax index, odluka o lečenju

Acta rheum Belgrad 2012; 42 (Sapl.1): 151-154

Osteoporoza je hronično, difuzno skeletno oboljenje koje je veoma široko rasprostranjeno na svim kontinentima i kod svih rasa. Smatra se da 10% svetske populacije ima osteoporozu, i da će se broj obolelih od osteoporoze uvećatiti za 30% do 2020. god., zbog produženog životnog veka stanovništva i sve većeg uticaja negativnih faktora na zdravlje kostiju. Kada govorimo o osteoporozi pre svega mislimo na posledice - prelome kosti, koji su glavna odrednica osteoporoze, pa su i dijagnostičke i terapijske mere usmerene ka prelomu. Svaka druga žena i svaki osmi muškarac starosti 50 i više god. u riziku su da dobiju prelom kosti: u svakom minutu u svetu se dešavaju prosečno 2 frakture koje su posledica osteoporoze. Najčešći prelom zbog osteoporoze javlja se na kičmenim pršljenovima, koji ostane neprepozнат kod više od dve trećine bolesnika (samo 30% vertebralnih frakturnih prikaza se klinički), a 20% ovih žena u riziku su da dobiju novu frakturu pršljena u toku prve godine posle prethodne. Svaki prelom kosti povećava rizik za novi, za vertebralni 4.4, a za prelom kuka 2.4 puta. Najteže posledice ima prelom kuka, jer 24 % ovih osoba umire u prvoj godini posle preloma zbog komplikacija, najveći broj postaju invalidi, a manje od 20% se oporavi. Uprkos ovim teškim posledicama samo 19 % žena sa osteopozom se leče, kod 15 % je postavljena dijagnoza i ne leče se, a kod 66% žena dijagnoza nije postavljena. Ovako visok procenat nedijagnosticovane osteoporoze, pa i nelečenja kada je dijagnoza postavljena, posledica su odsustva simptoma i znakova bolesti u fazi pre pojave preloma (1, 2).

Prema definiciji, osteoporoza je skeletno oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstином (snagom) kosti usled čega je povećan rizik za prelom. Čvrstina kosti se odnosi na dve komponente: kvalitet i kvantitet kosti. Kvalitet kosti podrazumeva veličinu kosti, mikro i makroarhitekturu kosti, metabolizam u kostima, sastav kosti (mineralizacija, mikrofrakture, kolagene veze), a kvantitet predstavlja masu (minelarnu gustinu) kosti koja predstavlja stepen mineralizacije po jedinici površine ili zapremine kosti (3).

Promene kvaliteta kosti u osteoporozi manifestuju se istanjivanjem trabekula, pojavom perforacije i ruptura u trabekuluma, poremećenim-ubrzanim metabolizmom u kostima, smanjenom mineralizacijom, nakupljanjem mikroskopskih oštećenja kosti i oštećenjem kolagenih veza, kao i povećanom poroznošću kortikalnog dela kosti. Smanjenje ukupne mase (mineralne gustine) kosti je odlika poremećenog kvantiteta kosti u osteoporozi, a kada je gubitak mase veliki dovodi i do premećaja kvaliteta, odnosno do poremečaja čvrstine kosti.

Da bi precizno utvrdili sve promene u kostima koje govore u prilog osteoporozi treba proveriti kvalitet i kvantitet kosti, kao i molekularna zbivanja u kosti, a to je za sada moguće jedino mikroskopskim pregledom bioptirane kosti, što svakako nije za svakodnevnu upotrebu u kliničkoj praksi (4).

U svakodnevnoj praksi za ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije (SZO), koristi se metod koji procenjuje kvantitet kosti - osteodenzitometrija. Preporučeni metod je dvostruka X zračna apsorpciometrija (DXA), a mesta merenja su kuk i slabinska kičma (trabekularna kost, jer se u njoj dešavaju prve promene u postmenopauznom periodu). Dobijene vrednosti mineralne koštane gustine (bone mineral density – BMD) upoređuju se sa vrednostima BMD zdrave osobe starosti 20 do 40 god, odnosno sa „pikom“ koštane mase i izražavaju se kao „T scor“ u SD. Dobijeni rezultati nam pokazuju koliko je pregledana osoba izgubila koštane mase od maksimalne količine koju je imala. Ako je to oko 25% ili više ($T \text{ scor} \leq -2.5 \text{ SD}$) prema definiciji SZO to je osteoporoza (5). Ova definicija se odnosi na belu, postmenopauznu ženu, a kasnije je proširena i na muškarce starije od 50 godina.

Međutim, to ne znači da će se prelom obavezno javiti kod osobe sa $T \text{ scor} \leq -2.5 \text{ SD}$ zato što iako je BMD kod ljudi glavni pokazatelj čvrstine kosti, ona u čvrstini kosti učestvuje sa prosečno 66-74%, a s druge strane, prelom se može javiti kod oko 50% osoba koje nemaju osteodenzitometrijsku osteoporozu (6, 7,8). Studija u SAD koja obuhvata 200.000 žena pokazala je da najveći broj žena sa frakturom imaju prosečni T skor -1,8 SD, odnosno nalaz koji odgovara osteopeniji (9). Slična zapažanja imaju i druge, kao i lična studija kod stanovnika Beograda(10). Smanjena koštana masa, odnosno smanjena BMD, je siguran faktor rizika za frakturu, ali nije jedini: smanjenje BMD za 1 SD (10-12% koštane mase) povećava rizik za frakturu 2-2,4 puta. Smanjenje BMD za -2.5 SD i više ukazuje da je i kvalitet kosti poremećen i da je značajna mogućnost pojave frakturna.

Da bi se približili dijagnozi osteoporoze mogu se odrediti i neki parametri kvaliteta kosti. Makroarhitektura, stanje trabekula i njihovog oštećenja kao i volumetrijska BMD mogu se proceniti vizuelnom tehnikom kao što je mikro CT (visoke rezolucije) koji daje trodimenzionalnu sliku koštanih struktura (11). Još uvek nije sa sigurnošću procenjena značajnost ove tehnika u dijagnozi osteoporoze, posebno zbog toga što se merenje vrši na perifernim delovima skeleta (podlaktica, podkoljenica), a problem je i visoka cena ovih aparata, odnosno njihova dostupnost.

Radiografija je najšire rasprostranjena metoda vizualizacije skeleta u našoj sredini. Međutim, ne može biti od koristi u ranoj dijagnozi osteoporoze, jer su promene koje govore u prilog opsteoporoze vidljive tek kada je izgubljeno više od 30% koštane mase. Radiografija ima posebno mesto u otkrivanju preloma tela kičmenih pršljenova (kasna dijagnoza), pa je treba raditi kada bolesnici prijave da su se značajno (više od 3 cm) smanjili u visini i/ili su se značajno povili. Već je ranije naglašeno da se kod oko dve trećine bolesnika vertebralni prelom otkriva pri radiografijama, jer se kliničlki ne prikazuju.

Metabolizam u kostima, kao jedna od odrednica kvaliteta kosti, može se procenjivati određivanjem specifičnih markera osteoblasne i osteoklasne aktivnosti, ali zbog nepreciznosti metoda, ne preporučuje se za dijagnozu osteoporoze, ali se preporučuju za procenu rizika za nastanak preloma i za praćenje efekta lečenja. Markeri osteoblasne aktivnosti (koštana allkalna fosfataza, osteokalcin, P1NP) procenjuju izgradnju kosti, a markeri osteoklasne aktivnosti (beta cross laps) razgradnju. U postmenopauznoj osteoporozi i jedni i drugi markeri su povišenih vrednosti zbog ubrzanog metabolizma. Ukoliko za lečenje osteoporoze primenjujemo antiresorptivnu terapiju preporučuje se praćenje markera osteoklasne aktivnosti, čije se vrednosti u toku lečenja smanjuju, a ukoliko bolesnicima

dajemo anabolnu terapiju, treba pratiti markere osteoblasne aktivnosti čije se vrednosti povećavaju (12).

Anamneza i fizički pregled nisu dovoljni za dijagnozu osteoporoze, ali su veoma značajni u procesu skrininga jer odkrivaju faktore rizika koji ukazuju na potrebu daljeg ispitivanja bolesnika.

Značajni klinički faktori rizika za prelom (osim prethodnog preloma na malu silu) su starost, ženski pol, mala telesna masa, porodična anamneza o prelomu na malu silu (posebno prelom kuka u srodnika prve linije), pušenje, glikokortikoidna terapija, reumatoidni artritis, alkoholizam, kao i bolesti i lekovi koji negativno utiču na metabolizam u kostima (7,13).

Eksperti SZO koji se bave problemom osteoporoze smatraju da su klinički faktori rizika za prelom nekad značajniji od osteodenzitometrijskog nalaza osteoporoze i da ih treba tražiti, posebno kod postmenopuznih žena, koje su ciljna grupa za ranu dijagnozu osteoporoze. U cilju pomoći lekarima u svakodnevnom radu pri proceni rizika za nastanak preloma, odnosno pri donošenju odluke o lečenju osteoporoze napravljen je FRAX indeks koji procenjuje desetogodišnji rizik za nastanak preloma kod svakog bolesnika individualno (7,13). FRAX indeks je posebno od pomoći kod osoba koje imaju osteodenzitometrijski nalaz osteopenije (T scor -1.0 SD do -2.5 SD) i/ili kada imaju ozbiljne faktore rizika za prelom (osim fraktura nastalih na malu traumu, koje same za sebe označavaju osteoporozu). U pomenutim situacijama ne znamo precizno da li osoba ima osteoporozu, ali zbog prisutnih faktora rizika za prelom potrebno je proceniti potrebu lečenja u cilju sprečavanja preloma (14). Prema Frax indeksu, desetogodišnji rizik za frakturu kuka veći od 3%, a za glavne frakture (kuk, kičma, podlaktica, nadlaktica) veći od 20% smatra se velikim i takve osobe treba lečiti. Međutim i FRAX indeks ima dosta nepreciznosti i nedostataka: procenjuje se rizik za 10 godina, a ne godišnji ili petogodišnji, osoba čiji se rizik za prelom procenjuje ne može biti mlađa od 40 niti starija od 90 god, pojedini faktori rizika su neprecizni, pojedine zemlje nisu predstavljene, među kojima je i Srbija, a i treba imati na umu da i značajan rizik za prelom ne znači da će ta osoba sigurno dobiti prelom. Zbog toga lekari koji imaju dosta iskustva sa lečenjem osteoporoze mogu doneti odluku o lečenju bez FRAX indeksa.

Postavlja se pitanje kada lekar može postaviti ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, odnosno kada treba započeti lečenje. Pri donošenju odluke o primeni lekova za lečenje osteoporoze, pažnju treba fokusirati na rizik od preloma. Medicinski i ekonomski je opravdano lečiti osobe koje imaju ozbiljan rizik za prelom, kao što su (15):

T skor \leq - 2,5 SD (DXA kuka ili slabinske kičme)

Osteopenija i klinički faktori rizika za prelom (FRAX indeks)

Ozbiljni klinički faktori rizika za prelom, bez nalaza BMD (FRAX indeks)

Zaključak: Za sada se ne mogu dati precizni odgovora na sve dileme u vezi sa osteoporozom, pa se može zaključiti: dok se ne nađu savršeniji metodi za procenu stanja kostiju, u svakodnevnoj praksi za ranu dijagnozu osteoporoze, pre pojave preloma, prema preporuci SZO, treba koristiti metod koji procenjuje kvantitet kosti. Utvrđeno je za sada, da je koštana masa (BMD) najvažnija merljiva determinanta za predviđanje osteoporotičkih frakturna. Preporučeni metod je DXA, a mesta merenja su kuk i slabinska kičma. Pregled treba raditi kod postmenopauznih žena i muškaraca starih 50 i više godina koji imaju faktore rizika za prelom, a dijagnozu osteoporoze označava T scor \leq -2.5 SD. Pošto je glavni cilj lečenja osteoporoze sprečavanje preloma, pored osteodenzitometrijskog nalaza važni su i klinički nalazi, odnosno klinički faktori rizika za prelom koje treba proceniti u ciljnoj grupi. Na osnovu procenjenih osteodenzitometrijskih i kliničkih faktora rizika za prelom treba doneti odluku o lečenju uz pomoć FRAX indeksa ili na osnovu ličnog iskustva.

LITERATURA

1. National Osteoporosis Foundation. Advocacy News & Updates. At: <http://www.nof.org/advocacy/prevalence>.
2. National Osteoporosis Foundation (NOF) Fast Facts. At: <http://www.nof.osteoporosis/diseasefacts.htm>.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statement 2000;17:9
4. Rizzoli R. Microarchitecture in focus. Osteoporosis Int 2010; 21(Supl 2):S403-S406
5. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva Switzerland: WHO; 1994:1–129
6. World Health Organisation Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report. 1994: Series.843 WHO, Geneva
7. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. Osteoporosis International 2005; 16: 581-589.
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, DeLaet C, Dawson A. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. Bone 2000; 26: 387-391.
9. Siris SE. Bone Health Menopause: Assessing Who is At Risk of Developing Osteoporosis. Satellite Symposium at IOF World Congress on Osteoporosis. Rio De Janeiro 2004, 7-8.
10. Pilipović N, Branković S, Vujasinović-Stupar N, Palić-Obradović D. Koštana masa i prelomi kostiju kod stanovnika Beograda. Acta Rheum Belgrad 2005; 35 (Suppl 1):35-39.
11. Felsenberg D. Assessment of bone quality: methods and implications for treatment. A Satellite Symposium held during the IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects pf Osteoporosis and Osteoarthritis. Firenca, 2010.
12. Eastell R, Baumann M, Hoyle RN and Wieczorek L. Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspective. London: Martin Dunitz, 2001.
13. Kanis JA et al. FRAX-WHO Fracture Risk Assessment Tool. Bone 2000; 26:387-391
14. <http://www.nof.org/professionals/clinical.htm>
15. National Osteoporosis Foundation. http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF_Clinician_Guide_2009_v7.pdf.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Medical faculty University of Belgrade¹, Institute for treatment and rehabilitation »Niška Banja«, Medical faculty University of Niš², Railway Helath Care Institute Belgrade, Serbia³

IMORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS I TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

NADA PILIPOVIĆ¹, ALEKSANDAR DIMIĆ², FILIP GOJKOVIĆ³

There are a lot of indistinks about diagnosis and treatment of osteoporosis, and for now for early diagnosis, before fracture, according to WHO recommendation, we use method for estimate bone quantity. The method is double X ray absorbtionmetry (DXA), on hip and lumbar spine. We need to examine a target group- postmenopausal women and man, 50 and more years old, who have risk factors for fracture. T scor ≤ -2.5 SD means diagnosis of osteoporosis. Because, the main aim for treatment of osteoporosis is a prevention of fracture, besaides osteodensitometry, clinical factors for fracture are imortant, also (sometime more important than osteodensitometry finding). We need to evalute theese factor in target group. According osteodensitometry and clinical risk factor for fracture we would make the decisson about treatment with help of FRAX index or with personal experience.

Kew words: Imortance of osteoporosis, early diagnosis of osteoproosis, FRAX index, decisssion about treatment



CELEBREX®
(CELEKOKSIB)



Pfizer HCP Corporation, Representative office Belgrade
Neznanog junaka 5 • Tel: 381.11.3630 000 • Fax: 381.11.3630 033

xefor®rapid

lornoxicam

zato što bol ne može da čeka



efikasna terapija akutnog bola

xefor®rapid
lornoxicam

**Our
FOCUS
is women's health.**

HOLOGIC®
CLARITY OF VISION

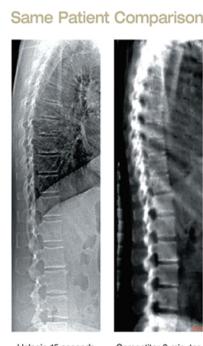
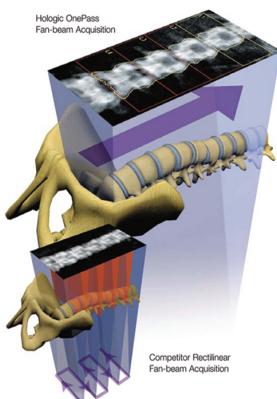
Discovery

Better patient care rests
on bone health testing

Discovery je zlatni standar u otkrivanju osteoporoze

Hologic je prvi razvio aparat za koštanu densitometriju sa dualnom energijom X-zraka (DXA), koji je ostao zlatni standard za skrining procedure kičme i kuka širom sveta.

Hologic Discovery kombinuje osvedočenu kliničku praksu merenja gustine minerala u kostima (BMD) i procene deformiteta kičmenih pršljenova Express BMD - najbržim načinom akvizicije tačne vrednosti BMD. Express BMD je tek jedna od mnogih novih mogućnosti zastupljena kod parata Discovery koja doprinosi pogodnosti, brzini i lakoći dobijanja preciznih BMD rezultata i visokom kvalitetu procene frakture vertebri.



Sahara Clinical Bone Sonometer

Kompaktna i laka uz minimum prostora, ultrazvučni aparat Sahara obavlja snimanje u samo 10 sekundi. Za manje od jedne minute Sahara Klinički Osteodensitometar može proceniti mineralnu gustinu kosti (BMD), zasnovano na ultrazvučnom merenju na peti (calcaneus).



C TIM Co. A FAMILY OF
COMPANIES
RADIOLOGY EQUIPMENT
Braće Škerović 19, Beograd office@timco.rs
Tel./Fax.: 011/322-5558 www.timco.rs

HOLOGIC
CLARITY OF VISION

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 42. Supl 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 80 strana - 29 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 250

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522