

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 44 * Saplement 1 * 2014
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Udruženje reumatologa Srbije · Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS)
I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE (ORS)
SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM



ZBORNIK RADOVA

Aranđelovac, Hotel Izvor, 13 - 16. Septembar 2014





SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

Pfizer H.C.P. Corporation, Predstavništvo Beograd
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Fax 011/ 3630 033



ENB-12-14

LYRICA[®]
PREGABALIN



Pfizer H.C.P. Corporation, Predstavništvo Beograd
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Fax 011/ 3630 033

LYR-16-14

A C T A
RHEUMATOLOGICA
BELGRADENSIA
.....

Godište 44 * Saplement 1 * 2014
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik: Prof. dr Nemanja Damjanov
Generalni sekretar: Asist. dr sci. med. dr Predrag Ostojic
Tehnički sekretar: Gordana Ristanović

Članovi:

Dr Snežana Jovanović
Prim. dr Milijanka Lazarević
Prim. dr Mirjana Lapčević
Prof. dr Igor Mitić
Asist. dr Jovan Nedović
Doc. dr Goran Radunović
Prof. dr Dušan Stefanović
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica
Prof. dr Jelena Vojinović

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik:

Dr sci. med. dr Ljudmila Stojanović, naučni savetnik

Sekretar:

Tehnički sekretar: Gordana Ristanović

Članovi:

prof. dr Nemanja Damjanov,
prof. dr Tatjana Ilić,
Prim. dr Milijanka Lazarević,
Doc. dr Aleksandra Lučić Tomić,
Prof. dr Milan Petronijević,
Prof. dr Marija Radak Perović,
Doc. dr Goran Radunović,
Doc. dr Bojana Stamenković,
Prof. dr Dušan Stefanović,
Doc. dr Sonja Stojanović,
Prof. dr Jelena Vojinović,
Prof. dr Nada Vujasinović Stupar,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE I UDRUŽENJA OBOLELIH
OD REUMATSKIH BOLESTI - ARANĐELOVAC 2014. GODINE**

Poštovane kolegice i kolege,

Zajednički Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije (UreS) i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) ove godine se održava u Aranđelovcu, gradu koji sa svojom okolinom, pruža izvanredne uslove za rad, druženje i razmenu stručnih i naučnih znanja i iskustava. Na ovogodišnjem kongresu, kao i na prethodnim sastancima, okupiće se reumatolozi, internisti, fizijatri, pedijatri, ortopedi, imunolozi, specijalisti opšte medicine i drugi koji se bave reumatskim bolestima. Prisustvo vodećih stručnjaka iz Evrope i Sjedinjenih Američkih Država, kao pozvanih predavača, omogućiće da se čuju najnovija i najviša naučna dostignuća iz oblasti reumatologije.

Interaktivne „radionice“ posvećene određenim praktičnim i kliničkim problemima, uključujući naučne teme za raspravu, i ove godine su na programu Kongresa.

Niz sponzorisanih predavanja i simpozijuma dodatno će proširiti naše kliničko iskustvo i unaprediti veštine u lečenju reumatskih bolesti.

Pored obimnog stručnog programa, planirano je dovoljno vremena za druženje i zabavu. Pružićemo Vam priliku da sa kolegama razmenite iskustva, a i da se opustite i odmorite od stručnih tema i uživate.

Želim Vam prijatan boravak, uspešan rad i dobru zabavu

Dobro došli !

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije



Prof.dr Nemanja Damjanov

SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA

PL 01.

Tatjana Ilić

INFEKCIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA-ZNAČAJ DIJAGNOZE I UTICAJNA TERAPIJU

PL 02.

Ljudmila Stojanović

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM – MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP

PL 03.

Vera Milić

PRIMARNI SJÖGREN OV SINDROM I NOVI KLINIČKI ENTITET

PL 05.

Dušan Stefanović

RANA DIJAGNOZA SPONDILOARTRITISA

PL 06.

Gordana Sušić

JUVENILNI ARTRITIS U ODRASLOM DOBU

NAUČNA TEMA ZA RASPRAVU

Mirjana Lapčević

Eumus. net standard of care. PREPORUKE EVROPSKE UNIJE O STANDARDU LEČENJA I NEGE

KLINIČKA RADIONICA

Bojana Stamenković, Jovan Nedović, Marina Deljanin Ilić, Sonja Stojanović,

NOVE PREPORUKE ZA SKRINING I DETEKCIJU PLUĆNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE UDRUŽENE SA SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

Usmena saopštenja (US 01 - US 18)

Poster prezentacije (P 01- P 38)

SAŽECI IZ PROGRAMA UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI

Svetlana Vujović

REUMATOID NI ARTRITIS I MENOPAUZA

Mirjana Lapčević, Predrag Ostojić, Marija Kosanović

BOLESNIK KAO PARTNER U LEČENJU

Mirjana Lapčević

BOLESNIKOVE POTREBE

Jelena Vojinović

REUMATSKE BOLESTI I TRUDNOĆA

KURSEVI

Marija Radak- Perović, Mirjana Zlatković- Švenda, Maja Zlatanović

**STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE ZA DIJAGNOSTIKU I BEZBEDNO I
EFIKASNO LEČENJE GIHTA**

Katarina Simić-Pašalić, Snežana Novković, Nada Vujasinović-Stupar

**INDIVIDUALNI PRISTUP BOLESNIKU U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI
OSTEOPOROZE**

**PLENARNA
PREDAVANJA**

PL 01.

*Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju
Klinički centar Vojvodine Novi Sad
Medicinski fakultet Novi Sad*

INFEKCIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA: ZNAČAJ DIJAGNOZE I UTICAJ NA TERAPIJU

TATJANA ILIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Infekcije predstavljaju jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta imunokompromitovanih bolesnika sa autoimunim reumatskim bolestima. Najčešće je reč o bakterijskim infekcijama iza kojih slede virusne i gljivične infekcije. Obzirom da je kliničke manifestacije infekcija često teško razlikovati od manifestacija osnovne bolesti, prepoznavanje i lečenje infekcija mogu biti odloženi. Tipični simptomi i znaci infekcija mogu biti i potpuno odsutni obzirom na konkomitantni imunosupresivni tretman. Zbog navedenih razloga dijagnoza i tretman infekcija kod reumatskih bolesnika su otežani. Učestalost i klinički značaj infekcija u autoimunim reumatskim bolestima navode na potrebu da se primeni niz preventivnih procedura u cilju sprečavanja njihovog nastanka. Među njima vakcinacija predstavlja jednu od najznačajnijih. Većina vakcina su efikasne i bezbedne kod bolesnika sa autoimunim reumatskim bolestima. Pored vakcinacije preporučuje se i čitav niz drugih mera prevencije rizika za nastanak infekcije. Upotreba kortikosteroida mora biti ograničena na najmanju efikasnu dozu. Mikofenolat Mofetil, ciklofosfamid i azatioprin takođe treba upotrebljavati u najmanjim dozama kojima uspevamo kontrolisati aktivnost osnovne bolesti. Imunoglobulini su korisna terapijska opcija kod bolesnika sa koincidencijom infekcije i aktivne osnovne bolesti, kao i u slučaju kada postoji dilema da li je reč o fleru osnovne bolesti ili aktivnoj infekciji.*

Ključne reči : Infekcija; vakcinacija; autoimmune reumatske bolesti

Acta rheum Belgrad 2014; 44 (supl. 1): 9-14

INFEKCIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA – ZNAČAJ DIJAGNOZE I UTICAJ NA TERAPIJU

Infekcije predstavljaju značajan faktor morbiditeta i mortaliteta kod imunokompromitovanih pacijenata sa reumatskim bolestima. Kliničke manifestacije infekcija često su veoma slične manifestacijama osnovne (reumatske) bolesti što značajno otežava prepoznavanje infekcije i odlaže početak lečenja. Sa druge strane, ponekad tipični simptomi i znaci infekcije mogu biti i odsutni obzirom na imunosupresivnu terapiju koju bolesnik prima. (1)

Približno 36% pacijenata sa dijagnozom SLE ima bar jednu verifikovanu infekciju tokom petogodišnjeg perioda praćenja. Pri tome u 30% slučajeva smrtnog ishoda infekcija se navodi kao razlog. Pored aktivne, nekontrolisane osnovne bolesti i tromboembolija infekcije su vodeći uzrok smrtnog ishoda kod obolelih od SLE. Takođe, infekcije predstavljaju vodeći razlog hospitalizacije obolelih od SLE, uz egzacerbacije osnovne bolesti. Neretko, infekcije mogu nastati i u toku hospitalizacije koja je indikovana iz nekog drugog razloga. (2)

Kod obolelih od reumatskih bolesti, infekcije mogu nastati kao posledica imunoloških poremećaja uslovljenih osnovnom bolešću (npr. u SLE), a sa druge strane lekovima indukovana imunosupresija može biti olakšavajući faktor nastanka infekcije. Kod bolesnika sa RA preživljavanje je usko povezano sa komorbiditetima osnovne bolesti. Jedan od vodećih komorbiditeta uz kardiovaskularne bolesti, malignitete, gastrointestinalne bolesti i osteoporozi predstavljaju infekcije. Nastanak infekcije je vezan jednako kako za primenu imunosupresivne terapije tako i za efekte RA na pojedinim organskim sistemima (predominantno muskuloskeletni sistem). (1)

Najčešći uzročnici i lokalizacija infekcija kod bolesnika sa reumatskim bolestima:

Vodeći među uzročnicima infekcije kod obolelih od reumatskih bolesti su bakterije a za njima slede virusi i gljivice. Kod bolesnika sa SLE najčešća lokalizacije infekcija su respiratorni trakt, urogenitalni sistem, koža i meka tkiva, ali se i bakterijemija i sepsa sreću kao značajan faktor morbiditeta. Uzročnici infekcija se ne razlikuju bitnije od najčešćih prouzrokovaca infekcija u opštoj populaciji u datoj sredini. Međutim, kod bolesnika koji primaju dugoročno kortikosteroidnu terapiju, citotoksične agense i imaju visoko aktivnu bolest, kao uzročnici infekcija mogu se sresti i manje patogeni mikroorganizmi koji kod imunokompetentnih osoba ne izazivaju infekcije, tj. mogu nastati oportunističke infekcije. (1, 3) Vodeći među uzročnicima bakterijskih infekcija u SLE su *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas*... Među ređim uzročnicima infekcija (ali sa većom incidencom nego što je to slučaj u opštoj populaciji) sreću se *Salmonella*, *Mycobacterium TB* i netuberkulozne mikobakterije. Najčešći uzročnici virusnih infekcija kod obolelih od SLE su Herpes zoster, citomegalovirus, Humani papilloma virus, parvovirus B19 i virus influence dok se među uzročnicima gljivičnih infekcija najčešće viđaju kandida, *Aspergillus* i *Pneumocystis jirovecii*. (2)

Kod bolesnika sa RA najčešće kliničke prezentacije infekcija su septični artritis i osteomijelitis za kojima slede infekcije kože i mekih tkiva, infekcije urinarnog trakta, pneumonije i septikemija. Većina bolesnika kod kojih dolazi do razvoja septičnog artritisa ima višegodišnje trajanje bolesti i kortikosteroidnu terapiju a kao najčešći uzročnici izdvajaju se *Staphylococcus aureus*, gram negativni bacili, anaerobi i *Streptococcus*. Izvor infekcije je koža. Hronična inflamacija zglobova koja vodi ka njihovoj destrukciji predstavlja kompromitujući faktor za nastanak infekcije zglobova i kosti kod obolelih od RA. Infekcije respiratornog trakta, posebno pneumonije ne retko se takođe viđaju u RA. Pored najčešćih uzročnika pneumonije za datu sredinu kao uzročnici pneumonije kod obolelih od RA mogu se sresti i oportunistički uzročnici (atipične mikobakterije, *Pneumocystis jirovecii*). Primena bioloških lekova, posebno TNF inhibitora povećava rizik od infekcija izazvanih *Mycobacterium TB* i rizik od gljivičnih infekcija, dok se infekcije kože i mekih tkiva javljaju četiri puta češće kod bolesnika lečenih TNF inhibitorima u odnosu na one koji primaju sintetske DMARD. (1, 4)

Uticaj osnovne bolesti i aktuelne imunosupresije na porast rizika od infekcije:

Uticaj osnovne bolesti na povećanje rizika od nastanka infekcije najjače je izražen kod bolesnika sa SLE. Poremećaj funkcije neutrofilnih granulocita vodi ka slabijem akutnom inflamatornom odgovoru i predisponira nastanak infekcije. (5) Limfopenija uz smanjenje broja CD4+ subpopulacije vodi ka oslabljenom odgovoru na virusne antigene, aloantigene i toksioide. (6) Poremećaj funkcije monocitno-makrofagnog sistema, disfunkcija sistema komplementa i moguća hipogamaglobulinemija takođe višestruko povećavaju rizik od nastanka infekcije. (7) Sa druge strane brojni klinički i serološki faktori i aktuelna imunosupresivna terapija povećavaju rizik od nastanka infekcije kod obolelih od SLE i uključuju: visok stepen aktivnosti osnovne bolesti, visoke titrove anti ds DNA antitela, nizak nivo komplemena, prisustvo nefritisa, leukopenije, antifosfolipidnih antitela, doze prednizolona preko 7,5 mg dnevno, visoke „pulsne“, doze prednizolona i visokodozne režime primene Ciklofosfamida. Primena bioloških lekova (Rituximab, Belimumab) nosi sa sobom dodatni rizik od nastanka infekcije. (8, 9) Nasuprot tome nesumnjivo je dokazana protektivna uloga antimalarika u odnosu na rizik od infekcije kod bolesnika sa SLE. (10)

Kod bolesnika sa RA kao prediktori rizika za nastanak infekcije izdvajaju se starija životna dob, prisustvo van-zglobnih manifestacija bolesti, leukopenija, komorbiditeti (dijabetes, bubrežna insuficijencija, hronične bolesti pluća, kardiovaskularne bolesti, alkoholizam, organski psihosindrom) i aktuelna imunosupresivna terapija, na prvom mestu dugotrajna upotreba kortikosteroida u terapiji. Primena sintetskih i bioloških DMARD-ova, naročito u kombinaciji sa kortikosteroidima dodatno povećava rizik za nastanak infekcija. (11)

Prevenција nastanka infekcije u reumatskim bolestima:

U cilju redukcije rizika od infekcije kod obolelih od reumatskih bolesti preporučuju se vakcinacija, antibiotska/antivirusna profilaksa, primena intravenskih imunoglobulina, niskodozni režimi primene ciklofosfamida i kortikosteroidnih "pulseva", doza održavanja prednizolona od 5mg ili manje, primena antimalarika, skrining na latentnu TB u endemičnim područjima te kod bolesnika sa dokazanom latentnom TB koji će biti lečeni KS i biološkim lekovima primena hemoprofilakse Isoniasidom. (2,3)

Klinička prezentacija i serološki markeri infekcije u reumatskim bolestima:

U rutinskoj praksi razlikovanje infekcije od flera osnovne bolesti (pogotovo u slučaju SLE) ponekad nije ni malo jednostavno. Infekcija se naime, može prezentovati simptomima i znacima koji veoma podsećaju na manifestacije osnovne, reumatske bolesti a sa druge strane obzirom na imunosupresivnu terapiju koju prima većina bolesnika mogu potpuno izostati tipični klinički simptomi i znaci infekcije. Stoga su dijagnoza i lečenje infekcije neretko otežani i odloženi. Pored detaljne anamneze, kliničkog pregleda, mikrobioloških i seroloških analiza uzoraka bioloških materijala neophodne su dopunske dijagnostičke pretrage zavisno od lokalizacije suspektne infekcije (UZ abdomena, RTG pluća, CT toraxa, CT I MR endokranijuma ...). U slučaju detekcije oportunističkih (mahom virusnih) infekcija (npr. infekcija CNS) preporučuju se i PCR metoda detekcije virusne DNK ili RNK u serumu i likvoru, a u krajnjoj liniji (npr. kod sumnje na JC virusnu infekciju) i stereotaksična biopsija mozga. U cilju razjašnjenja etiologije plućnih manifestacija kod bolesnika sa reumatskim bolestima ponekad je potrebna primena invazivnih dijagnostičkih procedura poput bronhoskopije sa BAL i transbronhijalna biopsija. (1, 12) Ne postoji apsolutno pouzdan serološki marker koji bi bio od koristi u diferenciranju infekcije od flera bolesti, ali se klasični marker infekcije svakako određuju i mogu biti od koristi u diferencijalnoj dijagnozi. Za razliku od drugih reumatskih bolesti u SLE porast vrednosti CRP nije karakteristika aktivnosti osnovne bolesti te stoga vrednosti CRP veća od 50 mg /l sa velikom verovatnoćom upućuju na moguću infekciju. Vrednosti CRP kod bolesnika sa flerom SLE prosečno se kreću oko 15 mg /l (sa izuzetkom bolesnika koji imaju arthritis i serozitis gde su zabeležene nešto više prosečne vrednosti). Povišen serumski feritin može biti i marker aktivnosti SLE ali i znak infekcije. Isto svakako važi i za vrednosti SE. PCT u serumu predstavlja značajan marker bakterijskih i fungalnih infekcija, ali normalne vrednosti PCT ne isključuju aktuelnu virusnu infekciju. Može se reći da navedeni markeri inflamacije dobijaju na značaju i specifičnosti ako se istovremeno određuju kod bolesnika kod koga sumnjamo na infekciju. Istovremeno je potrebno proveravati i serološke parametre aktivnosti bolesti (npr. U SLE to su titar anti ds DNA At, nivo C3 I C4 komponente komplementa) i pri tome uzeti u obzir činjenicu da niz infektivnih uzročnika (dominantno virusi) mogu izazvati značajne promene u serološkom profilu i imitirati fler bolesti. (1, 3)

Uticaj infekcije na lečenje bolesnika sa reumatskim bolestima:

U slučaju aktuelne infekcije u zavisnosti od njene težine, lokalizacije, invazivnosti uzročnika i stepena aktivnosti osnovne bolesti potrebno je prilagoditi aktuelni terapijski tretman novonastaloj situaciji. Pored etiološkog ili empirijskog lečenja u cilju eliminacije uzročnika infekcije neophodne su modifikacije aktuelne imunosupresije.

Aktivna, teška bakterijska infekcija (ona koja zahteva parenteralnu primenu antibiotika ili hospitalizaciju) predstavlja kontraindikaciju za početak primene ili nastavak terapije Mtx, Lef,

citotoksičnim lekovima, MMF i svim biološkim lekovima. Ovi lekovi su kontraindikovani i kod bolesnika sa aktivnom TB (do kompletnog završetka lečenja) ili latentnom TB (pre uključivanja hemoprofilakse) kao i kod bolesnika sa aktuelnom, životno ugrožavajućom gljivičnom infekcijom i aktivnom herpes zoster infekcijom. Pored toga biološki lekovi su kontraindikovani kod bolesnika sa netretiranim, inflamiranim ulceracijama kože kao i kod bolesnika sa težim infekcijama gornjih disajnih puteva (dominantno virusne etiologije) praćenim febrilnošću. Terapija antimalaricima obzirom na dokazan antivirusni, antibakterijski i antifungalni učinak ovih lekova smatra se bezbednom u navedenim stanjima. Kod bolesnika koji su duže vremena na terapiji KS postoji u slučaju njihovog naglog obustavljanja rizik od razvoja akutne nadbubrežne insuficijencije usled depresije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine izazvane primenom ovih lekova. Stoga se KS ne isključuju iz terapije u stanjima akutne infekcije već se preporučuje primena “ stress “ doza ovih lekova u cilju boljeg prilagođavanja organizma na aktuelno stanje stresa koje izaziva novonastala infekcija. (10, 13)

Posebno je delikatno pitanje primene imunosupresivne terapije kod bolesnika sa komorbiditetom u smislu postojanja hronične HBV ili HCV infekcije. Dok akutni hepatitis B ili C predstavljaju kontraindikaciju za primenu imunosupresiva, dotle kod bolesnika sa hroničnim oblikom ovih infekcija mogućnost primene imunosupresivne terapije zavisi od tipa virusa kao uzročnika (B ili C), istovremene primene antivirusnih lekova i stadijuma bolesti prema Child-Pugh scoring sistemu. Mtx i Lef su kontraindikovani u svim slučajevima hroničnog B ili C hepatitisa kao i SSZ kod bolesnika koji ne primaju antivirusne lekove i imaju B ili C stadijum bolesti. Bolesnici sa hepatitis C virusnom infekcijom koji dobijaju antivirusne lekove i imaju stadijum A bolesti mogu biti lečeni i biološkim lekovima (Etanercept kao preporuka) naravno uz storogo monitorisanje transaminaza i praćenje virusne RNA PCR tehnikom. Bolesnici sa B hepatitisom koji ne primaju antivirusnu terapiju i imaju B ili C stadijum hepatitisa ne mogu biti lečeni biološkim lekovima. (13, 14)

Značaj pravovremene dijagnoze infekcije i njenog lečenja kod bolesnika sa reumatskim bolestima je nesumnjivo dokazan i ogleda se u visokom udelu infekcija u okviru morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Atipične prezentacije infekcija kod imunokompromitovanih bolesnika ili asimptomatski tok u velikoj meri otežavaju i odlažu dijagnozu infekcije. Pored toga činjenica da brojne infekcije mogu biti praćene simptomima i znacima koji imitiraju osnovnu bolest čine otežanim diferencijalnu dijagnozu u odnosu na fler osnovne bolesti. Za postizanje uspeha u lečenju svakako je nužna pravovremena dijagnoza i adekvatna terapija uz modifikaciju postojeće imunosupresije. Mere prevencije uključujući i vakcinaciju predstavljaju značajan korak ka redukciji rizika od nastanka infekcije. Primena neživih vakcina (infuenca, pneumokok , HBV, HPV) pokazala se kao bezbedna, opravdana i efikasna u prevenciji infekcije kod reumatskih bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Žive, atenuirane vakcine se ne preporučuju kod imunokompromitovanih bolesnika obzirom na rizik od nastanka teških, životno-ugrožavajućih infekcija. (3, 15)

LITERATURA:

1. Greenberg S. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* 2002; (18): 931-956.
2. Dansa A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013; 22: 1286-1294.
3. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 377-389.
4. Dixon WG, Watson K, Lunt K et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (8): 2368-2376.
5. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 423-456.
6. Bermas BL, Petri M, Goldman D et al. T helper cell dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE): Relation to disease activity. *J Clin Immunol* 1994; 14: 169-177.
7. Cronin ME, Balow JE, Tsokos GC. Immunoglobulin deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 359-364.
8. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Envolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3043-3051.
9. Burness CB, McCormack PL. Belimumab in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2011; 71: 2435-2444.
10. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 297-308.
12. Doran M, Crowson C, Pond G et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (9): 2294-2300
14. Warnatz K, Peter HH, Schumacher M et al. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 50-57.
15. Singh J, Furst D, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (5): 525-639.
16. Vassilopoulos D, Calabrese L. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 348-357.
17. Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimm Rev* 2011; 10 : 341-352.

S U M M A R Y

*Clinic of nephrology and clinical immunology
Clinical center of Vojvodina Novi Sad
Medical faculty Novi Sad*

INFECTIONS IN RHEUMATIC DISEASES : IMPORTANCE OF DIAGNOSIS AND IMPACT ON THE TREATMENT

TATJANA ILIĆ

Infection is one of the leading causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients with autoimmune rheumatic diseases. Bacterial infections are most frequent, followed by viral and fungal infections. Because the clinical manifestations of infections are often indistinguishable from the underlying disease, recognition and treatment of these infections may be delayed. The typical signs and symptoms of infection may be absent because of concomitant immunosuppressive therapies. For these reasons, infections are often difficult to diagnose and treat. The frequency and clinical relevance of infections in autoimmune rheumatic diseases make it necessary to adopt several preventive procedures. Vaccination is one of the most important. Most vaccines are effective and safe in patients with autoimmune rheumatic diseases. The use of vaccination should not make us forget other important measures to decrease the risk of infections in patients with autoimmune rheumatic diseases. The use of glucocorticoids should be limited as much as possible. Mycophenolate, cyclophosphamide and azathioprine should also be used at the lowest doses that permit the adequate control of disease. Igs may be useful in patients when disease activity coexists with infections, or when there are diagnostic doubts between a disease flare or an active infection.

Key words: Infections; vaccination; autoimmune rheumatic diseases

PL 02.

KBC „Bežanijska kosa“, nastavna baza Medicinskog fakulteta, Beograd

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM (HUGHES SINDROM) MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP

LJUDMILA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Antifosfolipidni sindrom (AFS) se karakteriše arterijskim ili venskim trombozama i ponavljanim gubicima ploda u prisustvu antifosfolipidnih antitela (aFL). Osim navedenih, AFS se ispoljava simptomima sistemske bolesti sa mogućim oštećenjem bilo kog organa. U diskusiji uzroka AFS su multifaktorijalni agensi. Povećanje broja objavljenih i dijagnostikovanih bolesnika intenziviralo je bazična istraživanja usmerena ka patogenezi pojave aFL, uključujući i istraživanja na eksperimentalnim modelima. Ostaje nejasno da li su samo aFL-a dovoljna za ispoljavanje kliničkih simptoma i znakova bolesti. Kao što se zna, bolest je primarno opisana u vidu „trias-a“ simptoma: tromboza, ponavljani gubici ploda i trombocitopenija, međutim ubrzo nakon toga vidjeno je da se AFS ispoljava praktično na svim sistemima i organima, odnosno ima sistemski karakter. Uvodjenje antikoagulantne i antiagregacione terapije znatno je poboljšalo prognozu AFS, ali upravo terapijski problemi i dalje ostavljaju AFS u fokusu istraživača više medicinskih grana. Trenutno je u toku veći broj multinacionalnih/multidisciplinarnih projekata, koji će pokušati da daju odgovor na još uvek brojna pitanja vezana za AFS, čije rešavanje tek čeka svoje vreme. Neophodan je nastavak rada nad nacionalnim registarom bolesnika sa AFS radi mogućnosti njegove primene u međunarodnim studijama.

Ključne reči: antifosfolipidni sindrom, antifosfolipidna antitela, sistemske manifestacije, multidisciplinarni pristup.

Skraćenice: antifosfolipidni sindrom (AFS), antifosfolipidna antitela (aFL), primarni antifosfolipidni sindrom (PAFS), lupusni antikoagulant (LA), antikardiolipinska antitela (aKL), β_2 glikoprotein I (β_2 GPI), sistemski eritemski lupus (SEL).

Acta rheum Belgrad 2014; 44 (supl. 1): 15-28

UVOD

U poslednjih trideset godina vidljiva je tendencija porasta interesovanja za antifosfolipidna antitela (aFL), koja se vezuju za anjonske fosfolipide. Unazad sto godina Wasserman (1) je otkrio poznati test za sifilis, koji i nosi njegovo ime: VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Kasnije je dokazano da postoje lažno pozitivni rezultati, najčešće kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL), mada u to vreme nije se znalo da su aFL razlog za taj fenomen, a tačnije, kardiolipin. Tek 1952g. Conley i Hartmann opisali su dve bolesnice sa SEL i znacima hemoragijskog sindroma, kod kojih je dijagnostikovano u cirkulaciji specifičan antikoagulant, koji je dobio, upravo zbog tog razloga, naziv lupusni antikoagulant (LA). Istorija antifosfolipidnog sindroma (AFS) dalje se kreće publikacijom 1963. godine Bowie sa saradnicima, koji su primetili *paradoksalnu* povezanost LA kod SEL bolesnika sa pojavom tromboza. Ali, pravi „bum“ interesovanja za AFS se pojavljuje tek nakon 20 godina (1983.g.), kada je dr. Hughes G. (2) objavio svoje kratko (na 1.5 strani) kliničko zapaže-

nje sa sugestijom kliničarima na neophodnost praćenja SEL bolesnike sa LA, koji su imali anamnezu spontanih pobačaja, trombozu dubokih vena, poremećaj CNS-a, a kod kojih ANA često daje negativan rezultat. Vizionarski, isti autor (u to vreme je konsultant internista Hammersmith Hospitala u Londonu, u okviru kojeg se nalazio tada Institut Reumatologije i Lupus Klinika) piše o drugim antitelima i kliničkim pojavama, vezanim za LA. Sada ova institucija nosi ime *St Thomas Lupus Clinic and Lupus Research Unit*, a Prof. Hughes G. je njen direktor od 1985.godine. Registar SEL bolesnika ove čuvene klinike broji 2500, dok AFS registar ima 800 bolesnika.

Prateći istorijski razvoj interesovanja prema AFS-u neophodno je podvući da se te iste 1983 godine pojavio rad Prof.Hughes-a sa saradnicima (3), gde se opisuju antikardiolipinska antitela (aKL), koja su nekoliko stotina puta osetljivija od VDRL.

Praktično u istom periodu opisana je pojava aFL kod osoba bez simptoma i znakova SEL, te su istraživanja od tada usmerena i na populaciju zdravih osoba sa anamnezom ponavljano gubitka trudnoće i/ili tromboza. Nastavak kliničko-imunoseroških zapažanja je pokazao povezanost aFL sa neurološkim, kožnim, kardiološkim, plućnim i mnogobrojnim drugim “sistemskim” manifestacijama, od kada je problem dobio multidisciplinarni značaj. Početkom devedesetih godina, dve nezavisne grupe istraživača otkrile su neophodnost prisustva plazmatskog proteina- β -2 glikoprotein I (β -2GPI), za koji se vezuje kardiolipin (4, 5). Više od trideset godina intenzivnog istraživanja uključujući 14 Međunarodnih Kongresa, na desetine monografija, više miliona objavljenih radova posvećenih AFS, svakako doprinosi boljem razumevanju kako kliničkog, tako i bazičnog aspekta ovog novog entiteta u medicini i njegovu nespornu MULTIDISCIPLINARNOST. Povećanje broja opisanih bolesnika intenziviralo je i bazična istraživanja usmerena ka patogenezi aFL-a, uključujući i istraživanja na eksperimentalnim modelima (6, 7). Ostaje nejasno da li su samo aFL-a dovoljna za ispoljavanje kliničkih simptoma i znakova bolesti. Uvođenje antikoagulantne i antiagregacione terapije znatno je poboljšalo prognozu AFS, ali upravo terapijski problemi i dalje ostavljaju AFS u fokusu istraživača više medicinskih grana.

ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA

Najčešća ispitivana grupa aFL su LA, aKL i β -2GPI antitela. Tri ove podgrupe i metode njihovog detektovanja su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Antifosfolipidna antitela i metode njihovog dokazivanja.

Antitela	Metode detekcije
Lupusni antikoagulant/ LA	1. Produženo fosfolipid zavisno vreme za: • Spoljašnji put koagulacije: razblaženo protrombinsko vreme (dPV). • Unutrašnji put koagulacije: APTT i KCT, • Zajednički put koagulacije: koagulaciono vreme sa razblaženim zmijskim otrovom (DRVVT). 2. Nemogućnost korekcije produženog koagulacionog vremena dodavanjem normalne plazme. 3. Dokazivanje LA skraćanjem ili korekcijom produženog koagulacionog vremena posle dodavanja viška fosfolipida ili liziranih trombocita. 4. Isključenje koagulopatije upotrebom specifičnih testova za faktore koagulacije, ako je test negativan ili u slučaju sumnje na postojanje nekog od inhibitora faktora koagulacije.
Antikardiolipinska antitela/aKL: IgG i IgM	ELISA metod na mikrotitracionoj ploči, koja je obložena kardiolipinom, najčešće u prisustvu β -2GPI iz goveđeg seruma.
Anti betta glikoprotein jedan antitela/ β -2GPI: IgG i IgM	ELISA metod na mikrotitracionoj ploči, koja je obložena humanim β -2GPI.

Uprkos čestog preklapanja između LA, aKL i β -2GPI, ova antitela nisu identična. Do 70% bolesnika sa reumatskim autoimunim bolestima imaju ova antitela u različitim kombinacijama, ili pojedinačno. Dokazano je da su LA specifičnija, dok aKL su senzitivnija antitela za ispoljavanje simptoma i znakova AFS.

Nema jasnog dokaza da li konkretna udruženost nekih od aFL, kao i titar istih ima povezanost sa nekim od mnogobrojnih kliničkih manifestacija. U studijama (8, 9) se najčešće koristi klasifikacija aFL prema kategorijama: kategorija I: kada kod bolesnika cirkuliše više od jednog tipa aFL; kategorija IIa: bolesnici samo sa dokazanim LA; kategorija IIb: bolesnici samo sa aKL; kategorija IIc: bolesnici samo sa β -2GPI.

KRITERIJUMI ZA DIJAGNOZU I PODTIPOVI ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA

Bolest je primarno opisana u vidu „trias-a“ simptoma: tromboza, ponavljani gubici ploda i trombocitopenija, međutim ubrzo nakon toga viđeno je da se AFS ispoljava praktično na svim sistemima i organima, odnosno ima sistemski karakter. Postignuta je međunarodna saglasnost u pogledu »*Preliminarnih kriterijuma za klasifikaciju antifosfolipidnog sindroma*« (10) koji su prihvaćeni na posebnoj sednici, održanoj 1998. godine nakon 8-og Međunarodnog Konresa o aFL u Sapporou (Japan). Navedeni kriterijumi obuhvataju recidivantne tromboze bilo koje lokalizacije (arterijske i venske) i akušersku patologiju: recidivantni spontani pobačaji/uginuće ploda uz obavezno isključenje anatomske, hormonske i bilo koje genetske anomalije majke, a u prisustvu aFL: LA i/ili aKL. 2006.g. na Kongresu u Sidneju kriterijumi su dopunjeni (11): uvedena su β -2GPI antitela, bolje su definisane ginekološke komplikacije: intrauterino uginuće ploda nakon 10 nedelje trudnoći; ≥ 3 izostalih pobačaja (*3 Missed Ab*) do navršenih 10 nedelja; prevremeni porođaj (pre ≤ 34 nedelje trudnoće) zbog teške eklampsije i/ili posteljичne insuficijencije sa ili bez intrauterinog zastoja u rastu ploda. Takođe je doneta odluka o neophodnosti ponovnog pozitivnog nalaza aFL u roku najmanje 12 nedelja, kao i da se definitivna dijagnoza postavlja, ako nije prošlo više od 5 godina nakon pojave aFL u cirkulaciji do pojave prvih kliničkih ispoljavanja bolesti.

Primarni AFS (PAPS) se definiše u odsustvu osnovne bolesti, dok sekundarni AFS (sec.AFS) se ispoljava u okviru već dijagnostikovanog oboljenja. Najčešće se radi o sekundarnom AFS-u, kada se njegovi znaci i simptomi pojavljuju kod bolesnika sa nekom autoimunom bolesti (najpre u SEL-u). Stavovi istraživača i kliničara oko podele na PAFS, i sec.AFS bolesnika sa drugim bolestima, npr. sa idiopatskom trombocitopenijom, nekim infekcijama (npr. AIDS), malignitetima (limfomi, mijeloproliferativne bolesti) za sada nisu usaglašeni.

Posebni entitet predstavlja katastrofični AFS (KAFS), 1992g. opisan od strane poznatog pionira u istraživanju AFS-a prof. R.A.Asherson-a (12), te i nosi njegovo ime: »*Asherson-ov sindrom*«. Radi se o fulminantnoj formi progresivne trombotične/okluzivne bolesti, tkz. »trombotskom stormu«. Problem i neophodnost izdvajanja KAFS-a od AFS-a postavljen je zbog izuzetno visoke smrtnosti (iznad 50%) uprkos primeni savremenih terapijskih tretmana (13).

Na jubilarnom »*10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*«, održanom 2002.g. Prof. G. Hughes je ozvaničio postojanje *seronegativne* forme AFS-a (14), kod bolesnika sa kliničkim pojavama sindroma bez laboratorijske potvrde, odnosno LA i/ ili aKL. Praktično svaki Međunarodni sastanak stručnjaka za autoimune reumatske bolesti ima diskusiju na temu *seronegativnih* bolesti, uključujući i poslednji »*14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*«, održan u Rio de Žaneiru prošle, 2013.godine.

UČINAK NAŠIH ISTRAŽIVAČA U PROUČAVANJU MULTIDISCIPLINARNOG PROBLEMA AFS

Predsedavajući Evropskim forumom aFL-a (*“European Forum on Antiphospholipid Antibodies”*), Prof. R. Cervera na svakom međunarodnom sastanku informiše (15) o rezultatima 10-godišnjeg praćenja 1000 neselektovanih bolesnika sa AFS iz 13 država Evrope, završenog 2010.godine. U okviru navedenog *Foruma* formirano je više međunarodnih radnih grupa i projekata, koji su u toku, kao što su naprimer:

- *MULTICENTRE STUDIES ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, INFECTIONS AND AUTOIMMUNE DISEASES.*
- *the CAPS registry: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>.*
- *REGISTER FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME.*

Republika Srbija je ravnopravni član navedenih projekata i radnih tela.

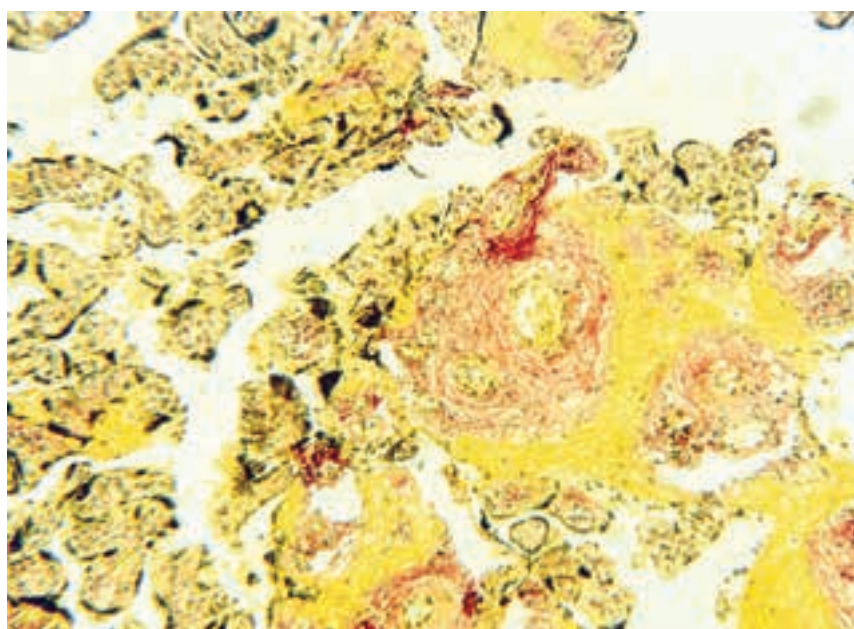
Od 2005. godine, prema konkursu Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije započet je nacionalni projekat “Multidisciplinarno istraživanje faktora rizika za nastanak tromboza u antifosfolipidnom sindromu” (broj **145020**). Projekat je uspešno završen 2010. godine; a 2011.g. je nastavljen rad grupe istraživača pod nazivom „Multidisciplinarno istraživanje genetskih i stečenih abnormalnosti imunološkog odgovora za pojavu sistemskih manifestacija antifosfolipidnog sindroma“ (broj **175041**). **Jasno je da zbog naglašene MULTIDISCIPLINARNOSTI istraživanja** neophodna saradnja specijalista iz svih centara Srbije, radi izrade nacionalnog registra bolesnika sa AFS-om i upoređivanja iskustava stručnjaka više specijalnosti u praćenju ove populacije bolesnika.

U maju 2013 godine u Beogradu je održan Međunarodni Kongres pod naslovom „Antifosfolipidni sindrom (*Hughes syndrome*): multidisciplinarni i socijalni značaj, 30 godina definicije“. Na veliko zadovoljstvo svih slušalaca, predavači na navedenom sastanku su bili najčuvaniji istraživači iz ove oblasti: Prof.G.Hughes, Prof. Y.Shoenfeld, Prof. R.Cervera, Prof. M.Khamastha i dr. sa izuzetnim prezentacijama, i mogućnošću slušalaca iz cele Srbije da postave svoja pitanja najjemenitijim ekspertima iz domena autoimunih bolesti. U drugom delu „Programa“ istraživači iz Srbije uspešno su prikazali rezultate vlastitog rada, upravo podvlačeći multidisciplinarnost problema, a iz tema njihovih prezentacija se vidi koje su medicinske struke prezentovane: dr.N. Stanisavljević: „Uloga endotela i hematoloških činioca u nastanku tromboza kod AFS-a“; dr.B.Pazin: „Uloga antifosfolipidnih antitela na ishod trudnoća“; dr.A.Djoković: „Kardiološke manifestacije u AFS-u“; dr.M. Kontić: „Plućne manifestacije u AFS-u“; dr.B.Trninić: „Kožne promene u AFS-u“; dr.D.Popović-Kuzmanović: „Genetski i imunoserološki markeri AFS-a.“; dr.J.Šaponjski: „Nove mogućnosti rane dijagnostike okluzivne bolesti u AFS-u.“, dr.S.Jelić: „Metabolički sindrom kod bolesnika sa AFS“. Dok rukovodilac Kongresa, dr. Lj.Stojanović prezentovala je plenarno predavanje pod nazivom „*Lessons from the “Serbian Antiphospholipid Project”*“. Rezultati našeg nacionalnog AFS registra su kompatibilni sa sličnim međunarodnim sa 500 uključenih bolesnika (16, 17, 18).

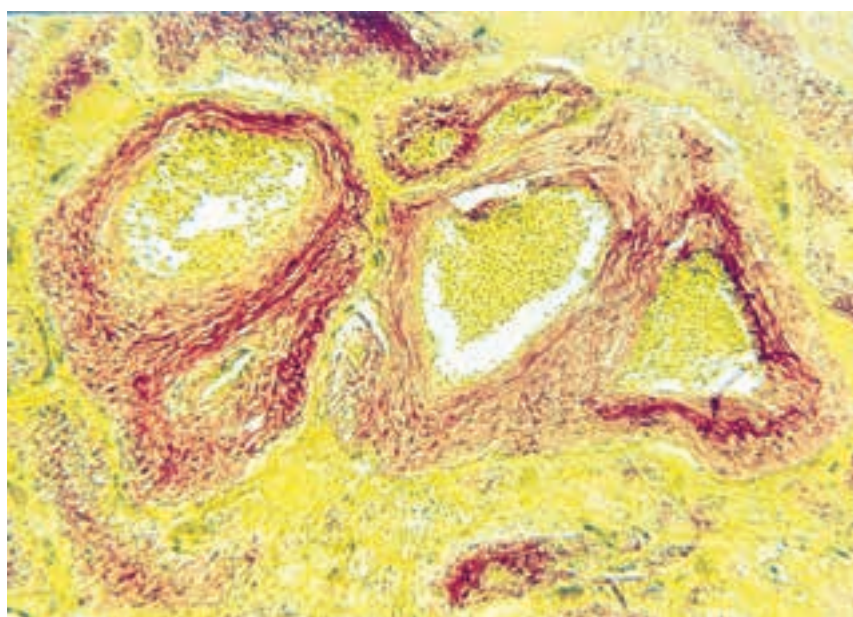
ETIOPATOGENEZA

Kao i kod bilo koje druge autoimune bolesti, uzrok AFS-a nije poznat, a u diskusiji su multifaktorijski agensi, najčešći su genetski, infektivni i neki faktori spoljne sredine: pušenje, stres i dr. (19, 20, 21). Veći broj studija se bavi genetskim polimorfizmom obolelih od AFS-a (22). Dokazana je udruženost sa genetskim markerima trombofilije, kada aFL-a u cirkulaciji mogu biti „okidač“ u pojavi tromboza. Patogena uloga aFL-a pokazana je kod eksperimentalnih miševa, kod kojih infuzija aFL-a u trudnoći dovodi do insuficijencije placente (slike 1 i 2), nakon čega nastupa spontani pobačaj. Ned-

vosmisleno je pokazano vezivanje aFL-a za ćelije trofoblasta preko adherisanog β -2GPI, što dovodi do smanjenja sekrecije i sinteze horionskog gonadotropina, neophodnog za normalni razvoj placente. Uloga TNF u ćelijskoj regulaciji endotelijalnih ćelija je neosporna, što je takođe pokazano na eksperimentalnim modelima, kod kojih injekcija aFL gravidnim miševima izaziva uginuće ploda. Ispitivanje uloge sistema citokina u patogenezi AFS-a otvoreno je pitanje: kako i koliko citokini i hemokini učestvuju u pojavi patoloških promena.



Slika 1. Mikrotrombi u placenti bolesnice sa aFL (vlastita kolekcija)



Slika 2. Skleroza zidova krvnih sudova u placenti bolesnice sa AFS (vlastita kolekcija)

Još uvek ostaje mnogo nejasnoća u patogenezi AFS-a, a jedna od njih je uloga inflamacije u AFS-u (23, 24). U vezi sa tim, patogena uloga aFL-a u pojavi izazvane/ubrzane ateroskleroze veliki je izazov za istraživače. Na *in vitro* modelima, najpre eksperimentalnih miševa *NZBxNZW-F1* sojeva, pokazana je unakrsna reakcija između β -2GPI-zavisnih aFL-a i promena na endotelu praćena indukcijom proinflammatory i prokoagulantnih fenotipa sa oksidacijom lipoproteina

Antitela na oxLDL se takođe smatraju delom ove grupe autoantitela, jer LDL sadrži kako fosfolipide tako i proteinski kofaktor-apolipoprotein B. U nizu studija je dokazana međusobna povezanost koronarne bolesti kod SEL bolesnika sa anti-oxLDL i aFL (25). Mehanizam hiperkoagulabilnosti nije do kraja razjašnjen, te su stoga važni radovi Vaarale sa saradnicima (26) koji su prvi pokazali ukrštenu reakciju antitela na oxLDL sa aFL. U svim slojevima ateroskleroznog plaka opisan je β_2 GPI, dok njegov titar koreliše sa stepenom unapredovanosti ateroskleroze. 1997 god. je prvi put opisan patogenetski mehanizam β_2 GPI (4, 5). Pokazano je da u odsustvu aKL, β_2 GPI ima protektivnu ulogu inhibicijom preuzimanja oxLDL-a od strane makrofaga preko scavenger receptora (27). Međutim, ako u cirkulaciji postoje aKL, β_2 GPI se menja i na taj način se preuzimanje oxLDL-a povećava, ali u ovom slučaju, preko Fc receptora. Ništa manji značaj od navedenog imaju i anti-oxLDL antitela koja su nađena kod 22% bolesnika sa AFS i čiji je titar značajno povećan kod bolesnika sa arterijskim trombozama uz konstataciju da sama bolest (SEL) jeste najznačajniji faktor rizika za pojavu ubrzane ateroskleroze (28).

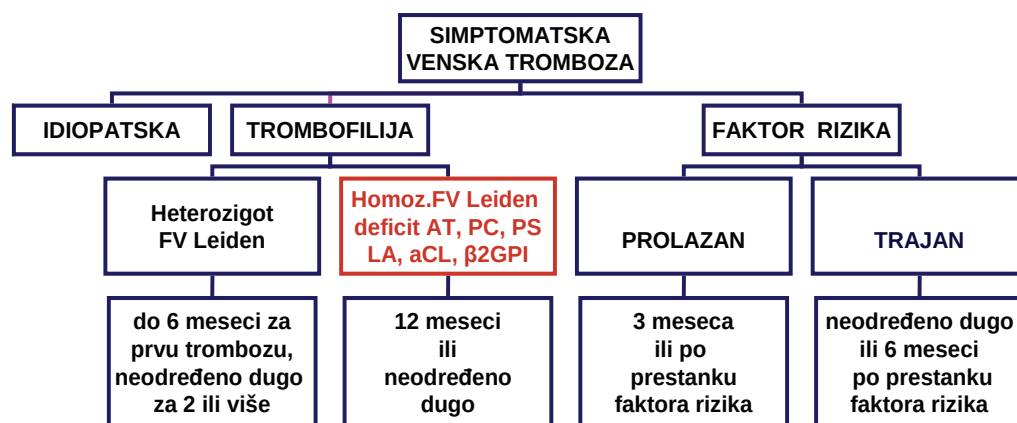
KLINIČKE DILEME

Dobro su poznati najznačajniji simptomi AFS-a (opisano u prethodnim poglavljima), međutim, na već spomenutom „10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies“ naglašen je sistemski karakter bolesti. Predsedavajući Kogresa, prof.Y.Shoenfeld naglasio je da „AFS više od sistemskog lupusa pokazuje sistemske pojave“, odn., AFS se ispoljava simptomima i znacima *sistemске bolesti* sa mogućim oštećenjem bilo kog sistema ili organa (29). Raznolikost patogeneze i kliničkog ispoljavanja odražava se u AFS-u i na različitim krvnim sudovima. Po pravilu recidivi tromboza se dešavaju kod istog bolesnika na istim krvnim sudovima: ako je imao prvu trombozu u arterijskoj mreži, najverovatnije će imati recidiv neke arterije (ne mora iste lokalizacije), a venske tromboze se ponavljaju, po pravilu, opet u venskom slivu. Razlog takvom kliničkom ispoljavanju nije jasan.

Osim toga, svi istraživači skreću pažnju na česte „*netrombotske pojave AFS-a*“ kao što su: trombocitopenija, livedo retikularis, horeja, epilepsija, migrenozne glavobolje, promene na srčanim zaliscima, nefropatija i dr., što za sada nema jasnog objašnjenja, te upravo stoga postavlja se logično pitanje novih dijagnostičkih/klasifikacionih kriterijuma bolesti, kao i neophodnosti multidisciplinarnog praćenja bolesnika sa AFS (30, 31).

TERAPIJSKI PROBLEMI

Cilj lečenja AFS-a je efikasna prevencija gubitka ploda, odn. pojave tromboze ili recidiva bolesti (32, šema 1).



Šema 1. Terapijski algoritam antikoagulantnog lečenja venskih tromboza

U zavisnosti od trombotskih epizoda i/ili akušerske patologije preporučuju se različite šeme lečenja, najčešće kombinacije ili monoterapijom antiagreganata i antikoagulanata (AK). Nažalost, uprkost velikom međunarodnom iskustvu poslednjih decenija, još uvek nije pronađen siguran protokol, koji obezbeđuje za sve bolesnike prevenciju recidivantnih tromboza/uginuća ploda. U odsustvu većeg broja kontrolisanih, praćenje AFS bolesnika u prospektivnim studijama pokazalo je efikasnost AK terapije, koja je direktno srazmerna njenom doziranju, odnosno pokazatelju INR-a. Monitoring kod AFS-a komplikuje nedostatak standardizovanih reagenasa sa INR, kao i moguća oscilacija aFL u toku merenja. Takođe nije usaglašena dužina trajanja AK lečenja zbog činjenice da više od polovine AFS bolesnika sa venskom trombozom recedivira, a čak u 91% nelečenih bolesnika pojavljuju se arterijske tromboze već u prvih nekoliko godina praćenja (33).

Do započete ere lečenja AFS-a, procenat uspešnih trudnoća je bio samo 19%, a nakon uvođenja u kliničku praksu navedenih lekova (materijal iz klinike St.Thomas, London, G.R.V.Hughes-a i MA Khamashta) do 80- 85% žena imaju zdravo potomstvo, ali i sada ostaje oko 20% neuspešnih trudnoća (34). U takvim situacijama još uvek se diskutuje o primeni IVIG (35), korišćenju manjih doza GKS kao i Rituximab-a. Bolesnice koje su zbog trombotičnih manifestacija lečene oralnim antikoagulanima treba prevesti na heparin pre začeća ili najkasnije 2 nedelje od prvog izostalog menstrualnog ciklusa. Trombofilaksa se nastavlja i u toku 6 nedelja puerperijuma.

Hidroxičloroquin se redovno primenjuje kod svih bolesnika sa AFS-om, koji se pokazao potpuno bezbednim, uključujući vreme graviditeta i laktacije (36, 37). U toku je multicentrična studija primene antimalarika kod bolesnika sa PAPS (38). Profilaksa i lečenje gravidnih žena sa SEL koje imaju aFL ili prethodne kliničke manifestacije sekundarnog AFS u praksi se ne razlikuje od lečenja PAFS i bazira se na primeni antiagregacionih doza aspirina i/ili profilaktičnih ili podešenih doza niskomolekularnog ili nefrakcionisanog heparina.

Poslednjih godina je pokazano da statini mogu ostvarivati i značajne nelipidne, pleiotropne efekte na nivou krvnog suda, sprečavajući razvoj nekih od opasnih zapaljenskih, imunološki posredovanih ili fibrinoliznih aterogenih poremećaja. Osim snažnog uticaja na sniženje produkcije aterogenih proizvoda metabolizma lipida, tretman statinima ima brojne holesterol-nezavisne vaskularne efekte. Prvenstveno se to odnosi na poboljšanje endotelne funkcije i modulaciju inflamatornog i imunog odgovora sa delimičnim poboljšanjem fibrinogenne aktivnosti (39, 40), što logično zahteva uvođenje statina u redovan protokol terapije bolesnika sa AFS-om.

Velika diskusija se vodi po pitanju lečenja asimptomatskih bolesnika sa nalazom aFL-a. Takođe još uvek nije razjašnjen protokol lečenja bolesnika sa seronegativnim formama AFS-a.

ZAKLJUČAK

Za uspešnu dijagnostiku i lečenje bolesnika sa AFS neophodna je bliska saradnja lekara više medicinskih grana, uključujući: reumatologa, ginekologa, vaskularnog hirurga, neurologa, kardiologa, hematologa, pulmologa, genetičara i dr. Samo multidisciplinarni pristup praćenja može doprineti izbegavanju ozbiljnih komplikacija kod bolesnika sa ovom ozbiljnom sistemskom bolešću.

LITERATURA

1. Wasserman A, Neisser A, Block C. Dutch Med Worchensch. 1906; 32: 745-746..
2. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983; 287:1088–1089.
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; 26, 2(8361):1211-1214.
4. Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K, et al. “Antibodies to beta 2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus”. Arthritis Rheum. 1996; 39 (9): 1466–1474.
5. Sammaritano LR, Gharavi AE, Soberano C, Levy RA, Lockshin MD. Phospholipid binding of antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant protein. J. Clin. Immunol. 1992; 12 (1): 27–35.
6. Shoenfeld Y, Sherer Y, Blank M. Systemic involvement in the antiphospholipid syndrome: lessons from animal models. In: The Antiphospholipid Syndrome II: Autoimmune Thrombosis. Asherson RA, Cervera R, Pietter JC, Shoenfeld Y. (Editors). Elsevier Publ. Amsterdam, The Netherlands: pp. 101-106, 2002.
7. Blank M, Tincani A, Shoenfeld Y. Induction of experimental antiphospholipid syndrome in naive mice with purified IgG antiphosphatidylserine antibodies. J Rheumatol. 1994;21:100-104.
8. Pengo V, Biasolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1147-1152.
9. Tincani A, Andreoli L, Casu C, et al. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus*.2010;19(4):432-435.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
12. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The ‘primary’ antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
13. Stojanovich L. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Serbia: Diagnostic and Management Problems. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 98-103.
14. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
15. Cervera R. EURO-PHOSPHOLIPID PROJECT. *Lupus* 2002; 11:546.
16. Stojanovich L, Markovic O, Marisavljevic D et al. Influence of antiphospholipid antibody levels and type on thrombotic manifestations: results from the Serbian National cohort study. *Lupus* 2011;0: 1–8.
17. Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, et al. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 (5): 756-760.
18. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, et al. Pulmonary events in Antiphospholipid Syndrome: Influence of Antiphospholipid Antibody Type and Levels. *Scand J Rheumatol* 2011;00: 1-4.

19. Blank M, Krause I, Shoenfeld Y. Molecular mimicry: lessons from experimental models of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. (Chap. 16) in: *Molecular Mimicry, Microbes, and Autoimmunity*. (Editors: M.W. Cunningham, R.S. Fujinami), 2000, ASM Press, Washington, D.C. pp. 223-233.
20. Shoenfeld Y, Rose NR. Introduction: Infection and Autoimmunity. In: *Infection and Autoimmunity*. Yehuda Shoenfeld & Noel R. Rose (Editors). Elsevier Publ. Amsterdam The Netherlands, pp:1-4,2004.
21. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A271-A276.
22. Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):305-321.
23. Meroni P. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: An additional example of the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;30(1-2):99-103.
24. Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:355–362.
25. Blank M, Shoenfeld Y, Cabilly S, et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:5164–5168.
26. Vaarala O, Alftan G, Jauhianen M et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-925.
27. Hökkö S, Olee T, Ma L, et al: Anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome recognized epitopes in both beta (2) glycoprotein I and oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 103; 2001: 941-946.
28. Shoenfeld Y, Harats D, Wilk G. (Editors). *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Elsevier Publ. Amsterdam, The Netherlands. pp. 4-370, 2001.
29. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 497–498.
30. Asherson RA, Cervera R, Shepselovich D, Shoenfeld Y. Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis? *J Rheumatol* 2006; 33: 1038–1044.
31. Erkan D, Lockshin MD. Therapy: Antiphospholipid syndrome research needs more collaboration. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(5):266-267.
32. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-218.
33. Ljudmila Stojanović i Ivo Elezović. “Antifosfolipidni sindrom” u monografiji “Klinička hematologija. Urednici: D. Marisavljević i sar., Beograd: Zavod za udžbenike, 2012. ISBN 978-86-17-17742-1. COBISS.SR-ID 195133708, strana: 799-790.
34. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995; 32: 993–997.
35. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050–1057.
36. Hurst NP, French JK, Betts WH, et al. Evidence that antimalarial drugs act as phospholipid analog inhibitors of key pathways of phospholipid metabolism in leukocytes. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 127.
37. Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future. *Lupus* 1998; 7:65-67.
38. Erkan D, Lockshin MD; APS ACTION members. APS ACTION--AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and International Networking. *Lupus*. 2012;21(7):695-698.

39. Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? Clin Rev Allergy Immunol 2002; 23:263–277.
40. Erkan D, Pierangeli SS. Could statins be a new therapeutic option for antiphospholipid syndrome patients? Expert Rev Hematol. 2013;6(2):115-117.

S U M M A R Y

‘Bezhanijaska Kosa’’, University Medical Center, Belgrade, Serbia

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (HUGHES SYNDROME) MULTIDISCIPLINARY APPROACH.

LJUDMILA STOJANOVICH

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by arterial or venous thrombosis and repeated fetal losses in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). Multiple agents could be involved as causative factors in the development of APS. Increased number of diagnosed and published clinical cases lead to intensive basic science research, including different experimental models designed in the attempt to clarify pathogenesis of Antiphospholipid antibodies (aPL). Namely it is still unclear if presence of aPL can explain all clinical symptoms and signs of APS. As it is well known, disease was primary described as “triad” of symptoms: thrombosis, repeated fetal loss and thrombocytopenia. Soon after that, it became evident that APS is a systemic disease that can affect any organ. Introduction of anticoagulant and anti-aggregation therapy considerably improved prognosis of the APS, but therapeutic problems related to the syndrome still challenge scientists in different fields of medical science. At present, an increased number of ongoing multinational and/or multidisciplinary projects are aiming at many unanswered questions related to APS. We need to continue in obtaining the national APS patients’ registry with the possibilities of it participating in international studies.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, systemic manifestations, multidisciplinary approach.

Abbreviations: Antiphospholipid syndrome (APS), antiphospholipid antibodies (aPL), primary antiphospholipid syndrome (PAPS), lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL), β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI), systemic lupus erythematosus (SLE).

PL 03.

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Institut za reumatologiju, Beograd*

**PRIMARNI SJÖGREN OV SINDROM I NOVI KLINIČKI ENTITET
– IgG4 - SRODNE BOLESTI**

VERA MILIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Primarni Sjögrenov sindrom je sistemsko, autoimunska oboljenja koje se prvenstveno manifestuje simptomima suvoće usta i očiju usled zahvatanja suznih i pljuvačnih žlezda. Imunoglobulin G4 (IgG4) - srodne bolesti su sistemske inflamatorno - fibrozne bolesti koje imaju zajedničke karakteristike: visoke serumske koncentracije IgG4, gustu IgG4+ plazmo-citnu infiltraciju tkiva sa fibrozom i obliterativnim flebitisom, lokalizovanu (tumefakti) ili ređe difuznu zahvaćenost tkiva i brz odgovor na glikokortikoidnu terapiju. Najčešće IgG4 bolesti su autoimunska pankreatitis tip 1 i tzv. Mikulićeva bolest sa otokom suznih i pljuvačnih žlezda po čemu je slična Sjögrenovom sindromu. Međutim, imunološke i patohistološke razlike između ove dve bolesti svrstavaju Mikulićevu bolest kao poseban entitet u IgG4 - srodne bolesti.

Ključne reči: primarni Sjögrenov sindrom, IgG4-srodne bolesti, Mikulićeva bolest

Acta rheum Belgrad 2014; 44 (supl. 1): 25-28

Osnovne kliničke i epidemiološke karakteristike primarnog Sjögrenovog sindroma

Primarni Sjögrenov sindrom je sistemsko, autoimunska oboljenja koje prvenstveno zahvata egzokrine zlezde. Osnovni simptomi bolesti su suvoća očiju i usta, koje nastaju usled limfocitne infiltracije i destrukcije tkiva suznih i pljuvačnih žlezda. Kod 1/3 bolesnika su prisutne sistemske manifestacije, nastale limfocitnom infiltracijom drugih tkiva (intersticijski nefritis, obstruktivni bronhiolitis, autoimunska holangitis i dr.) ili deponovanjem imunskih kompleksa (purpura, glomerulonefritis, periferna neuropatija). To je druga po učestalosti zapaljenska reumatska bolest, sa prevalencijom od 0.3 do 0.6% u opštoj populaciji. Češća je kod žena (ž:m 9:1) sa početkom u ranim 50-tim godinama. Uprkos sistemskoj prirodi i simptomatskoj terapiji koja predstavlja osnov lečenja, bolest je benignog i sporo progresivnog toka. Stopu mortaliteta kod ovih bolesnika povećava rizik za razvoj Non-Hodgkin limfoma (NHL-B tipa), koji je 16-18 puta veći u odnosu na opštu populaciju (1).

Najnoviji ACR kriterijumi za primarni Sjögrenov sindrom i IgG4-srodne bolesti kao isključujući dijagnostički kriterijum

Zbog odsustva specifičnog dijagnostičkog testa, dijagnoza primarnog Sjögrenovog sindroma se postavlja na osnovu klasifikacionih kriterijuma predloženih od strane ekspertskih grupa. Prema najnovijim kriterijumima Američkog Koledža za reumatologiju (ACR) iz 2012. godine dijagnoza primarnog Sjögrenovog sindroma se postavlja na osnovu prisustva najmanje 2 od 3 objektivna kriterijuma (I keratokonjuktivitis sicca sa OSS >9; II fokus skor $\geq 1/4$ mm² tkiva biopsije malih pljuvačnih žlezda; VI) pozitivna anti-Ro/SSA i/ili anti-La/SSB autoantitela ili pozitivan RF i ANA ≥ 320 (2). Među ACR kriterijumima isključenja se prvi put navode IgG4-srodne bolesti, nov klinički-pa-

tološki entitet opisan od strane japanskih autora početkom 2000-tih godina. U kontekstu primarnog Sjögrenovog sindroma, IgG4- srodne bolesti su posebno važne jer su dve najvažnije, autoimunski pankreatitis tip 1 i sijaloadenitis udružen sa dakroadenitisom (poznat kao Mikulićeva bolest) klinički slične primarnom Sjögrenovom sindromu, te su važne u diferencijalnoj dijagnozi. Sa definisanjem ovih bolesti se ponovo aktuelizuje termin Mikulićeva bolest koji je bio potpuno napušten u savremenoj reumatološkoj literaturi kao sinonim za Sjögrenov sindrom. Još uvek se zadržao sporadično u literaturi ORL specijalista, stomatologa i oralnih hirurga.

Istorijat IgG4- srodnih bolesti i Sjögrenov og sindroma

Naziv Mikulićeve bolesti potiče od Johann von Mikulicz-Radeckog koji je prvi opisao 42-godišnjeg farmera sa simetričnim bezbolnim uvećanjem pljuvačnih i suznih žlezda nepoznate etiologije 1882. godine. Tek kasnije je švedski oftalmolog Henrik Sjogren primetio da bolesnice sa reumatoidnim artritisom imaju simptome suvoće oka i usta i 1933. godine predlaže koncept sistemske bolesti koji podrazumeva keratokonjuktivitis sicca, kserostomiju i artritis. Tokom 1943. godine Hamilton uvodi termin Sjögrenov sindrom u Velikoj Britaniji, da bi 1953. godine nakon izveštaja Morgana i Castlemana o patohistološkoj sličnosti ove dve bolesti termin Mikulićeva bolest bio skoro u potpunosti zamenjen Sjögrenov im sindromom. Međutim, istraživanja međusobnog odnosa ove dve bolesti su nastavljena u Japanu tokom 1990- tih godina i zahvaljući tome se početkom 2000. godine pojavljuje jedan novi kliničko-patološki entitet sada definisan kao IgG4-srodne bolesti. Najpre je definisan autoimunski pankreatitis, a 2004. godine i Mikulićeva bolest kao deo ovog entiteta (3). Ovoj grupi pripada i Kūtnerov tumor submandibularnih pljuvačnih žlezda i Riedelov tiroiditis opisani 1896. godine, čija je prava priroda otkrivena tek u 21. veku.

Etiopatogeneza i kliničke manifestacije IgG4 – srodnih bolesti

IgG4 bolesti su sistemske bolesti nepoznate etiologije, koje se u azijskoj populaciji javljaju kod nosioca pojedinih HLA alela što ukazuje na genetsku predispoziciju (4). U patogenezi bolesti značajnu ulogu ima aktivacija Th2 imuniteta (povećana produkcija IL-4, IL-5 i IL-13) i T-regulatornih ćelija (Treg) koja nastaje usled povećane ekspresije transformišućeg faktora rasta β (TGF- β) (5). Pojedine kliničke manifestacije (tubulointersticijski nefritis, autoimunski pankreatitis) nastaju taloženjem imunskih kompleksa duž bazalne membrane (6). Klinička slika je heterogena sa mogućnošću istovremenog ili sukcesivnog zahvatanja različitih organa ili se manifestuje lezijom samo jednog organa ili tkiva. Bolesti mogu zahvatiti pankreas, suzne i pljuvačne žlezde, orbitu sa adneksama, retroperitoneum, pluća, bubrege, jetru sa žučnim kanalima, štitnu žlezdu, limfne žlezde, nerve, prostatu, dojk, hipofizu i dr. Heterogenosti kliničke slike doprinosi ispoljavanje bolesti u vidu lokalizovanog tumefakta (nodularna lezija) ili kao difuzna infiltracija tkiva (7).

Imunološke karakteristike IgG4 – srodnih bolesti

Osnovno imunološko obeležje IgG4 bolesti je hipergamaglobulinemija sa visokim serumskim koncentracijama IgG4 (većim od 135mg/dl), što je jedan od ključnih dijagnostičkih kriterijuma. Kod 20% bolesnika opisuju se i normalne vrednosti IgG4 što se ponekad tumači prevelikom količinom autoantitela koja sprečavaju aglutinaciju antigenskih partikula (8). Razblaženje uzorka pruža realne informacije o koncentraciji serumskog IgG4, koje su kod zdravih osoba jako niske i čine manje od 5% ukupnih IgG. Dijagnostička senzitivnost IgG4 je 90%, specifičnost 60% jer se povišene vrednosti IgG4 mogu naći i u infekcijama, tumorima, autoimunskim bolestima uključujući vaskulitise (9,10). Kod 1/3 bolesnika su prisutne povišene vrednosti IgE i veća učestalost alergijskih bolesti

(11). Često su povišeni parametri inflamacije (SE i CRP), mada se opisuju i normalne vrednosti uprkos visokoj kliničkoj aktivnosti bolesti.

Patohistološke karakteristike IgG4 – srodnih bolesti

IgG4-srodne bolesti imaju karakterističan patohistološki nalaz u svim zahvaćenim organima, sa odstupanjima u bubregu i limfnim nodusima. To su i) gusta limfoplazmocitna infiltracija sa povećanim brojem IgG4+ plazma ćelija (najmanje 10% vidnog polja) i/ili povećan odnos IgG4/IgG (oko 40%) ii) izražena fibroza i iii) obliterativni flebitis (12). Često je prisutna infiltracija žlezdanog tkiva eozinofilima, dok nalaz neutrofila i neutrofilnih mikroapcesa, granuloma i nekrotičnog vaskulitisa isključuje patohistološki dijagnozu IgG4 bolesti. Osobenost patohistološkog nalaza biopsije bubrega se sastoji u prisustvu IgG i/ili C3 granuliranih depozita duž bazalne membrane tubula kao i lezija glomerula (različite forme glomerulonefritisa) što upućuje na značaj imunskih kompleksa u patogenezi. Težak stepen fibroze i obliterativni flebitis se najčešće ne nalaze u uzorku biopsije zahvaćenog limfnog nodusa što treba imati u vidu kada je biopsija jedini kriterijum za dijagnozu bolesti.

Osobenosti Mikulićeve bolesti kao IgG4 bolesti u odnosu na Sjögrenov sindrom

Osnovne kliničke karakteristike obe bolesti su otok suznih i pljuvačnih žlezda koji je kod Mikulićeve bolesti perzistentan, benignog toka sa dobrom prognozom, dok je kod Sjögrenovog sindroma periodičan sa mogućnošću maligne transformacije u pravcu limfoma. Mikulićeva bolest se češće javlja kod muškaraca (m:ž 1:3) u odnosu na Sjögrenov sindrom (m:ž 1:9), oko 60. godine života. Simptomi suvoće očiju i usta kod Mikulićeve bolesti su blagi ili potpuno odsutni, dok je odgovor na kortikosteroidnu terapiju brz i veoma dobar. Nasuprot tome, simptomi suvoće kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom variraju od blagih do teških sa delimičnim terapijskim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju. Kod obe bolesti karakterističan nalaz je hipergamaglobulinemija, dok su visoke vrednosti serumskog IgG4, visok odnos IgG4/IgG i negativna anti-Ro/SSA i anti La/SS B antitela odlika Mikulićeve bolesti. Klasičnim hematoksilin/eozin bojenjem uzoraka žlezdanog tkiva ne postoje značajne patohistološke razlike između ove dve bolesti. Međutim, imunološka bojenja sa IgG4 antitelima pokazuju dominaciju IgG4+ plazmocita u limfocitnom infiltratu kod obolelih od Mikulićeve bolesti (13).

ZAKLJUČAK

U sadašnjem trenutku, IgG4-srodne bolesti spadaju u kategoriju retkih bolesti sa prevalencijom 60 novih slučajeva na milion stanovnika godišnje u Japanu (14), dok za druge delove sveta ne postoje epidemiološke studije i relevantni podaci. Edukacija lekara raznih specijalnosti sa karakteristikama ovih bolesti će verovatno povećati učestalost ovih bolesti. Jedna od najčešćih IgG4 bolesti je Mikulićeva bolest sa otokom suznih i pljuvačnih žlezda po čemu je slična primarnom Sjögrenovom sindromu. Imunološke i patohistološke razlike između ove dve bolesti svrstavaju Mikulićevu bolest kao poseban entitet u IgG4 - srodne bolesti, koje treba pažljivo razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi primarnog Sjögrenovog sindroma.

LITERATURA

1. Tzioufas AG, Mavragani CP, Mariette X. Sjogren's Syndrome and Lympho-Proliferation in Auto-immune Diseases. EULAR Textbook of Rheumatic Diseases 2012: 594-615.
2. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA et al (2012) American College of Rheumatology Classification criteria for Sjogren's syndrome: a data driven, expert consensus approach in the Sjogren s

- International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res* 64;475-487.
3. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C et al. Elevated IgG concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004;55:432-3.
 4. Kawa S, Ota M, Yoshizawa T et al. HLA DRB 10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264-1269.
 5. Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:254-263.
 6. Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi et al. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int J Rheumatol* 2012:609-975.
 7. Pieringer H, Parzer I, Wohrer A et al. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014;9:110.
 8. Khosroshahi A, Cheryk LA, Canuthers MN et al. Brief report: spuriously low serum IgG4 concentration caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4 related disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:213-217.
 9. Ebbo M, Grados A, Bernit E et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *Int J Rheumatol* 2012;602-809.
 10. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2014 [Epub ahead of print].
 11. Della T, Mattoo H, Mahajan VS et al. Prevalence of atopy, eosinophilia and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2013 [Epub ahead of print].
 12. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol* 2012;29:191-196.
 13. Yamamoto M, Harada S, Ohara M et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2):227-34.
 14. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012;358-371.

SUMMARY

Medical Faculty University Belgrade, Institute of Rheumatology, Belgrade,

PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME AND A NEW CLINICAL ENTITY – IgG4 – RELATED DISEASES

VERA MILIĆ

Primary Sjogren's syndrome is systemic, autoimmune disease with symptoms of dryness of the eyes and mouth due to involvement of lacrimal and salivary glands. Immunoglobulin G4 (IgG4) – related diseases are a systemic – fibrosis diseases, whose characteristic features are the following: high elevated serum IgG4, dense IgG4-positive plasma cells infiltrate with fibrosis and obliterative phlebitis, localized (mass lesions) or diffuse swelling of tissue and prompt the response to corticosteroids. The most common frequencies are autoimmune pancreatitis type 1 and so-called Mikulicz's disease with swelling lacrimal and salivary glands similar to Sjogren's syndrome. However, immunological and histopathological differences suggested Mikulicz's disease to be an IgG4-related disease.

Key words: Sjogren's syndrome, IgG4-related disease, Mikulicz's disease

PL 05.

VMA, Klinika za reumatologiju i kl. imunologiju

RANA DIJAGNOZA SPONDILOARTRITISA

DUŠAN STEFANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Spondiloartritise odlikuje zahvatanje aksijalnog skeleta, najčešće asimetričan oligoartritis na donjim ekstremitetima, entezitis, daktilitis i različite vanskeletne manifestacije. Klasifikacioni kriterijumi ASAS grupe su značajno ubrzali put do postavljanja dijagnoze. Među njima, najveću specifičnost i senzitivnost imaju hronični lumbalni bol sa zapaljenskim odlikama, rano otkrivanje sakroiliitisa različitim metodama vizuelizacije i HLA B 27 pozitivnost.

Ključne reci: rana dijagnoza, spondiloartritis

Acta rheum Belgrad 2014; 44 (supl. 1): 29-32

UVOD

Spondiloartritis (SpA) označavaju grupu različitih zapaljenskih reumatičnih oboljenja sa zajedničkim genetskim, kliničkim i radiografskim odlikama. U tu grupu spadaju: ankilozirajući spondilitis (AS) psorijazni artritis (PsA), enteropatijski spondiloartritis (EntSpA), reaktivni artritis (ReA) i nediferentovani spondiloartritis (NedSpA). Najvažnije kliničke manifestacije SpA su hronični lumbalni bol sa zapaljenskim odlikama, asimetrični oligoartritis uglavnom zglobova donjih ekstremiteta, entezitis i daktilitis. SpA se odlikuju i prisustvom vanskeletnih manifestacija kao što su psorijaza, zapaljenje oka i zapaljenska oboljenja creva. Bol, jutarnja ukočenost, hronični umor i progresivna onesposobljenost glavni su razlog smanjenog kvaliteta života ovih bolesnika a kardiovaskularna oboljenja vodeći uzrok skraćenju njihovog životnog veka (1).

Savremeni koncept SpA

Osnovne skeletne kliničke manifestacije SpA su zahvatanje aksijalnog skeleta: sakroilijačnih (SI) zglobova i kičmenog stuba, perifernih zglobova u obliku oligoartritisa, daktilitis i entezitis. U odnosu na predominantno kliničko ispoljavanje SpA, razlikujemo aksijalni oblik (zahvatanje SI zglobova i kičme) aksijalni oblik bez radiografskih promena i periferni oblik sa prisustvom oligoartritisa, daktilitisa i entezitisa (2). Aksijalni SpA sa ili bez radiografskih promena je glavna odlika AS a podaci kažu da je progresija iz neradiografskog u radiografski oblik (sa radiografskim promenama SI zglobova) 12% u periodu od 2 godine (3). Periferni oblik SpA odlikuje PsA, ReA, EntSpA i NedSpA.

Aksijalni SpA

Ankilozirajući spondilitis se odlikuje zahvatanjem aksijalnog skeleta. Oboljenje se nešto češće (2x) manifestuje u mladim muškaraca (u trećoj i četvrtoj deceniji života) a prevalencija u opštoj populaciji je između 1,5 i 2% (4). Najčešće počinje postepeno bolom u slabinskom delu kičme koji

ima zapaljenske odlike i prisutan je tokom noći i u jutarnjim časovima. Bol je odraz zapaljenja SI zglobova a tome idu u prilog sledeće činjenice:

1. pojava u osoba mlađih od 45 godina
2. postepen početak
3. olakšava se pri vežbanju
4. ne ublažava se u mirovanju
5. prisutan je u drugoj polovini noći sa osećajem jutarnje ukočenosti dužom od 30 min i olakšanjem po ustajanju iz kreveta

Postoje tri grupe kriterijuma za njegovu potvrdu koji se oslanjaju na predhodne činjenici a poslednji su predloženi od strane ASAS grupe (5). U svakom slučaju, ovakav bol, predstavlja najvažniji klinički simptom koji treba da pobudi sumnju kod lekara primarne zdravstvene zaštite na prisustvo aksijalnog SpA odnosno AS u kom slučaju pacijenta treba uputiti reumatologu radi postavljanja rane dijagnoze (6,7).

Međutim, i pored prisustva ovog tipičnog kliničkog simptoma, dijagnoza AS se donedavno postavljala sa zakašnjenjem od 8 do 10 godina (8). Dva razloga mogu objasniti ovu pojavu. Jedan od njih su revidirani Njujorški kriterijumi (9) koji za postavljanje definitivne dijagnoze AS zahtevaju radiografsko prisustvo obostranog sakroiliitisa drugog stepena ili jednostranog stepena 3 ili 4. Drugi razlog je nedovoljna spoznaja kod lekara primarne zdravstvene zaštite da hronični lumbalni bol može biti zapaljenskog porekla pogotovo u mlađih muškaraca (10).

Klasifikacioni kriterijumi ASAS grupe za dijagnozu AS

Da bi se prevazišao problem u višegodišnjem kašnjenju dijagnoze aksijalnog SpA odnosno AS a sa tim i prolongiranje adekvatne terapije pre svega sa inhibitorima TNF alfa ASAS grupa je predložila 2009. godine kriterijume (11) koji imaju za cilj da se značajno skрати vreme do dijagnoze. Prema njima, ključni elementi za ranu dijagnozu su sem hroničnog lumbalnog bola sa zapaljenskim odlikama, rano otkrivanje sakroiliitisa različitim metodama i pozitivnost HLA B27 antigena uz prisutne 1 do 2 druge kliničke odlike SpA.

Vizuelizacija sakroiliitisa

Kao što je već ranije navedeno, revidirani Njujorški kriterijumi su za postavljanje definitivne dijagnoze AS zahtevali radiografsko prisustvo obostranog sakroiliitisa drugog stepena ili jednostranog stepena 3 i 4 radi čega se sa dijagnozom kasnilo više godina. Danas se magnetna rezonancija (MR) smatra ključnom dijagnostičkom metodom za postavljanje rane dijagnoze AS u neradiografskom periodu (12,13). U svojim preporukama za upotrebu metoda vizuelizacije za dijagnozu SpA (14), panel eksperata Evropske lige za borbu protiv reumatizma je istakao da iako je radiografija SI zglobova još uvek metoda izbora MR SI zglobova predstavlja aletrnativu posebno u mlađih pacijenata sa kraćim trajanjem simptoma i odsustvom radiografskih znakova sakroiliitisa. Takodje, ova metoda je veoma pogodna za praćenje kliničkog toka SpA jer se mogu utvrditi strukturne promene koje se neuočavaju na klasičnoj radiografiji. S obzirom da se pregledom na MR može utvrditi prisustvo entezitisa, tenosinovitisa i artritisa ova metoda je preporučena od strane panela eksperata i za dijagnozu perifernog SpA.

HLA B 27 pozitivnost

Kriterijumi ASAS grupe je ističu kao jedan od tri činilaca najznačajnijih za ranu dijagnozu SpA posebno AS. Činjenice pokazuju da je HLA B 27 antigen je prisutan u oko 95% bolesnika sa AS,

75% sa ReA, 60% sa EntSpA i 50% sa PsA (15). Njegova senzitivnost i specifičnost medju kriterijuma ASAS grupe je podjednaka sa sakroilitisom na MR i iznosi 90% (15).

ZAKLJUČAK

Višegodišnje kašnjenje u dijagnozi SpA a posebno AS odlagalo je i primenu odgovarajuće terapije a pre svega inhibitora TNF alfa. Klinička primena klasifikacionih kriterijuma ASAS grupe u mnogome je doprinela postavljanju rane dijagnoze ove grupe oboljenja. Ključno u ovim kriterijumima je rano prepoznavanje hroničnog bola sa zapaljenskim odlikama, rana primena MR u detekciji sakroilitisa i prisustvo HLA B 27 antigena.

LITERATURA

1. Éric Toussiot, MD, PhD; Fabrice Michel, MD. Therapeutics for the Treatment of Spondyloarthritis: What, When and Whom International Journal of Clinical Rheumatology. 2013;8(1):73-88.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70:25 – 31.
3. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 70(8), 1369-1374 (2011).
4. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. Curr. Opin. Rheumatol. 7(4), 263-269 (1995).
5. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS). Ann. Rheum. Dis. 68(6), 784-788 (2009).
6. Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, et al. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. Rheumatology (Oxford) 2009; 48:812–816.
7. Braun A, Saracbası E, Grifka J, et al. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain? Ann Rheum Dis 2011; 70:1782–1787.
8. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2003; 23:61–66.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 27(4), 361-368 (1984).
10. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. Br. J. Rheumatol. 34(11), 1074-1077 (1995).
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. Ann. Rheum. Dis. 68(6), 777-783 (2009).
12. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep. 2004 Apr;6(2):102-9.
13. Poddubnyy D, Gaydukova I, Hermann KG, Song IH, Haibel H, Braun J, Sieper J. Magnetic resonance imaging compared to conventional radiographs for detection of chronic structural changes in sacroiliac joints in axial spondyloarthritis. J Rheumatol. 2013 Sep;40(9):1557-65.

14. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2014: Abstract SP0143.
15. Rudwaleit M, Feldtkeller E, Sieper J. Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1251-2.

S U M M A R Y

Military Academy, Clinical of Rheumatology and Immunology, Belgrade

EAYRLY DIAGNOSIS SPONDYLOARTHROPATHIES

DUŠAN STEFANOVIĆ

Spondyloarthritis is characterized by affection of the axial skeleton, usually asymmetric oligoarthritis of the lower limbs, enthesitis, dactylitis and different extraskeletal manifestations. ASAS classification criteria groups have significantly accelerated the time to diagnosis. Among them, the highest specificity and sensitivity have chronic low back pain with inflammatory characteristics, early detection of sacroiliitis with different methods of visualization and HLA B 27 positivity.

Key word: early diagnosis, spondyloarthropathies,

PL 06.

Institut za reumatologiju, Beograd

JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS U ODRASLOM DOBU

SUŠIĆ GORDANA

KRATKI SADRŽAJ: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) obuhvata heterogenu grupu oboljenja koja počinju pre 16.godine čiju dominantnu kliničku prezentaciju predstavlja artritis. Dugoročnu prognozu određuju različiti faktori, kao što je osnovna bolest - dužina trajanja, aktivnost i težina, radiološko oštećenje, ali je neophodno uzeti u obzir i druge specifične dimenzije: funkcijski status, psihosocijalnu, emocionalnu i ekonomsku. JIA nije benigna bolest, jer se sa dužinom trajanja bolesti povećava broj bolesnika sa ozbiljnim oštećenjem zglobova, ali i drugih organa, kao posledica prirode bolesti ali i primenjenog lečenja. Na osnovu rezultata studija publikovanih u proteklih 10 godina i pored nesumnjivog napretka u lečenju, procenat bolesnika koji imaju aktivnu bolest u odraslom dobu kreće se između 30-40%, dok je u III i IV funkcijskoj klasi do 15% bolesnika. Identifikacija bolesnika čija će bolest imati progresivniji i nepovoljniji ishod sa težim stepenom oštećenja, od onih sa benignijim, samoograničavajućim tokom bolesti, nameće potrebu agresivnijeg načina lečenja, pre svega ranu primenu bioloških lekova. Uspešan proces tranzicije iz školske klupe dalje u svet odraslih jedan je od krucijalnih problema za sve adolescente, a poseban izaov predstavlja za obolelu decu koji od pedijatra (reumatologa) treba da nastave lečenje kod adultnog reumatologa (interniste). Lekar ima veliku obavezu i odgovornost da na početku bolesti prepozna rizike koji mogu da kompromituju normalan fizički, psihički i socijalni razvoj bolesnika, da preduzima mere da spreči nepovoljan ishod i ublaži posledice.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, prognoza, kvalitet života, funkcijski status, odraslo doba, prognoza

Acta rheum Belgrad 2014; 44 (supl. 1): 33-36

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) predstavlja heterogenu grupu bolesti koje se razlikuju u genetskom, kliničkom i serološkom pogledu čiju glavnu karakteristiku predstavlja artritis koji traje duže od 6 nedelja i počinje pre navršne 16. godine (1,2). Bolest inflamacijske prirode, koja predominantno pogađa zglobove i skelet u fazi maturacije, utiče na sve aspekte života obolelog deteta i njegove porodice. Prognoza se može posmatrati sa aspekta same bolesti (trajanje, aktivnost i težina bolesti, remisija, radiološko oštećenje), ali treba uzeti u obzir i specifične aspekte kao što su: fizičko funkcionisanje, socijalna, emocionalna, intelektualna i ekonomska dimenzija, koji su svi podjednako važni iz ugla dugoročne prognoze.

Novi terapijski pristup koji podrazumeva rano uvođenje lekova koji menjaju tok bolesti (LMB), pre svega metotreksata, primenu intraartikularnih injekcija depo preparata glikokortikoida (GK), posebno bioloških lekova, nesumnjivo su uticali na brže postizanje remisije i poboljšanje ishoda bolesti (3,4,5,6).

Juvenilni idiopatski artritis je bolest hroničnog toka sa naizmeničnim smenjivanjem perioda aktivne bolesti i kompletne ili nekompletne remisije. Uzimajući u obzir prethodne podatke, JIA nije benigna bolest, jer se sa dužinom trajanja bolesti povećava i broj bolesnika sa ozbiljnim oštećenjem zglobova, ali i drugih organa, pre svega očiju, ne samo kao posledica prirode bolesti već i kao posledica primenjenog lečenja. Očekivanja bolesnika i roditelja u 80% slučajeva su da će „prerasti“ svoju bolest do

kraja perioda puberteta (7). Međutim, na osnovu rezultata studija publikovanih u proteklih 10 godina i pored nesumnjivog napretka u lečenju, procenat bolesnika koji imaju aktivnu bolest u odraslom dobu kreće se između 30-40%, dok je u III i IV funkcijskoj klasi do 15% bolesnika (3,5,6).

Kod najvećeg broja bolesnika remisija se postiže tokom prvih 5 godina od početka bolesti, a verovatnoća postizanja remisije nakon tog perioda progresivno opada (5, 8). U seriji 275 bolesnika Budimir i sar. (9) 81% bolesnika sa RF (reumatoidni faktor) pozitivnim poliartritisom i oko 50% bolesnika sa RF negativnim poliartritisom pripadalo je III i IV anatomskom stadijumu i istoj funkcijskoj klasi. Jedinstven stav je da kontrolu bolesti treba uspostaviti u prve 2 godine od pojave prvih simptoma i na taj način moguće je sprečiti ireverzibilna oštećenja, do kojih perzistentni sinovitis nesumnjivo dovodi (7).

Kod većina dece sa hroničnim artritisom nakon šestomesečnog trajanja bolest se može klasifikovati u neki od definisanih oblika JIA. Za sada nije moguće na početku bolesti sa sigurnošću predvideti koji će bolesnici imati lošiju prognozu, ali su poznati neki prognostički faktori. Jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora je oblik bolesti. Bolesnici sa sJIA imaju najlošiju prognozu, posebno ako se radi o perzistentnom aktivnim sistemskim manifestacijama sa progresivnim poliartritisom. Prema Lotameru i sar. učestalost remisije je bila 100% kod dece sa monocikličnim oblikom, 37% bolesnika sa intermitentnim oblikom i samo kod 23% bolesnika sa perzistentnim oblikom (10).

Minden i sar. su ustanovili da uzrast na početku bolesti i laboratorijski pokazatelji inflamacije nemaju uticaja na verovatnoću remisije, dok HLA B27 (humani leukocitini antigen) pozitivni bolesnici sa oligoartritisom i početkom bolesti nakon 6. godine imaju statistički značajno manju verovatnoću postizanja remisije (11). Fantini i sar. nisu ustanovili razlike u stepenu remisije u odnosu na pol i uzrast na početku bolesti, ali kod bolesnika koji su se javili lekaru u prvoj godini od početka bolesti, učestalost remisije na poslednjoj kontroli je bila veća (4).

Drugi aspekt prognoze JIA je funkcijska sposobnost koja je u većoj ili manjoj meri kompromitovana u zavisnosti od broja i vrste zglobova zahvaćenih artritisom, dužine trajanja bolesti, načina lečenja i dr. Prediktori nepovoljnije funkcijske sposobnosti prema Flatø i sar. (8) su ženski pol, simetričnost artritisa, rana pojava koksitisa, duže trajanje ubrzane SE (sedimentacije eritrocita) i prisustvo reumatoidnog faktora. Važno je naglasiti da mada mnogi bolesnici nemaju klinički manifestan artritis u odraslom dobu, suočavaju se sa sekvelama prethodne inflamacije i/ili primenjene terapije koji u velikoj meri određuju prognozu, kao što se implantacija endoproteza usled ireverzibilnog oštećenja zglobova, gubitak vida zbog akutnog pregdnjeg uveitisa, retardacija rasta, osteoporoza.

Definisanje ranih prognostičkih pokazatelja je izuzetno značajno, jer je neophodno u svakodnevnoj kliničkoj praksi identifikovati bolesnike čija će bolest imati progresivniji i nepovoljniji ishod sa težim stepenom oštećenja, od onih sa benignijim, samoograničavajućim tokom bolesti. Identifikacija bolesnika sa ozbiljnijom prognozom nameće potrebu agresivnijeg načina lečenja, pre svega ranu primenu bioloških lekova.

Uspešan proces tranzicije iz školske klupe dalje u svet odraslih jedan je od krucijalnih problema za sve adolescente. Na tom putu za decu sa hroničnim artritisom postoji daleko više izazova i prepreka koje treba savladati da bi se upešno ostvarili postavljeni ciljevi. To potvrđuju studije da bolesnici sa JIA postižu nivo edukacije koji je komparabilan, ili čak viši od njihovih zdravih vršnjaka, ali je stopa nezaposlenosti kod radno sposobnih individua veća u grupi bolesnika (11). Studija Foster i sar. (11) koja se bavila odraslim bolesnicima sa JIA (prosečan uzrast 30 godina, 17- 68 godina), ustanovila je da stepen akademskog obrazovanja kod bolesnika bio veći nego u kontrolnoj grupi koju su činili lokalni ispitanici, ali je nezaposlenost bila trostruko veća. Studija nemačkih autora koja je pratila bolesnike prosečno 16,5 godina, utvrdila je veći stepen akademskog obrazovanja u odnosu na opštu populaciju (39 vs. 33%), dok je stepen nezaposlenosti bio podjednak i iznosio 5% (12). Uzimajući u obzir navedene činjenice može se izvesti zaključak da bolesnici sa JIA postižu nivo edukacije u skladu sa svojim očekivanjima, ali je problem sa zasnivanjem radnog odnosa, koje onemogućava ne samo manji ili veći funkcijski deficit, koji dalje za sobom povlače i druge pre svega ekonomske, u krajnjoj instanci i egzistencijalne probleme.

Poslednjih godina brojne studije u fokus stavljaju prognozu iz ugla bolesnika. Kvantitativna procena omogućava sagledavanje percepcije sopstvenog života od strane bolesnika, njegova očekivanja, ograničenja u socijalnoj komunikaciji i uvid u kojoj meri na to utiče sama bolest. Peterson i sar. (13) sprovedli su kontrolisano populaciono istraživanje i uporedili bolesnike sa JIA sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika nakon prosečno 25 godina praćenja. Rezultati su pokazali da su bolesnici imali značajno veća ograničenja u fizičkom funkcionisanju, povećan zamor, više bolova i lošiju percepciju opšteg zdravlja. Stepen obrazovanja, godišnji prihodi, broj trudnoća i porođaja nije se razlikovao u odnosu na zdravu populaciju. Loša percepcija opšteg zdravlja delom se objašnjava nemogućnošću bolesnika da fizički budu aktivni u meri u kojoj su to njihovi zdravi vršnjaci. Uprkos ograničenju u fizičkom funkcionisanju u mentalnoj sferi nije bilo promena, te je nivo socijalnih aktivnosti bio sličan kontrolnoj grupi. Do sličnih rezultata je došla i Arkela-Kautiainen sa sar. (14) analizirajući kvalitet života 123 bolesnika sa JIA prosečnog uzrasta 23 godine i dužine trajanja 16,2 godine. Stepen edukacije, socijalne komunikacije i zaposlenost, nisu se razlikovali od nalaza u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Bolesnici sa oligoartikulnim početkom, poliartikulnim tokom su imali najlošiji zbir koji obuhvata fizičku i mentalnu komponentu kvaliteta života u odnosu na ostale grupe bolesnika.

Poboljšanje kvaliteta života jeste fundamentalni cilj u lečenju svake hronične bolesti, bez obzira na uzrast bolesnika. Hronična bolest u periodu detinjstva i adolescencije, duboko prožima celu porodicu, predstavlja poseban izazov ne samo sa aspekta lečenja, već i sa psihosocijalnog i emotivnog aspekta i ima značajan uticaj na budući život osobe u odraslom dobu. Postići maksimalni efekat terapijskih intervencija, posebno novih modaliteta lečenja na kvalitet života, svakako je impetiv u lečenju dece sa juvenilnim idiopatskim artritisom. Iz tog razloga bi trebalo terapijsku strategiju koncipirati strogo individualno fokusirajući se kako na aktivnost bolesti, kliničke parametre, tako i na psihološku, socijalnu i emotivnu stranu ličnosti obolelog deteta i njegove porodice.

Bolesnici koji imaju stabilnu porodicu, jake interpersonalne odnose, nepodeljenu podršku svojih roditelja, poverenje u izabranog lekara, veliku motivaciju pre svega za lečenje, rad i edukaciju, mogu da postignu zavidne uspehe kako na profesionalnom planu tako i u naporu da se formiraju u samosversne, stabilne i nezavisne ličnosti. Lekar ima veliku obavezu i odgovornost da na početku bolesti prepozna rizike koji mogu da kompromituju normalan fizički, psihički i socijalni razvoj bolesnika, da preduzima mere da spreči nepovoljan ishod, a društvo ima odgovornost da bolesnicima sa JIA pruži jednaku šansu za školovanje, život i rad kao i njihovim zdravim vršnjacima.

LITERATURA

1. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22:1566-69.
2. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25(10):1991-4.
3. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long term follow-up study. *Rheumatology* 2000;39:198-204.
4. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with mean 10 year follow up. *J Rheumatol* 2003;30:579-84.
5. Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(3):347-60.
6. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2000;27:2256-63.
7. Levison JE, Wallace CA. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rhe-*

- um Dis Clin North Am 1991;17:891-905.
8. Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14,9 years. *J Rheumatol* 2003;30:386-93.
 9. Budimir M, Gacić D. Juvenilni hronični artritis. Analiza dvadesetogodišnjeg iskustva. *Acta Rheum Belgrad* 1999; 29 (2):110-118.
 10. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000;27:491-6.
 11. Foster HE, Marschall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003;48(3):767-75.
 12. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann M, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2392-401.
 13. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Psychosocial outcome and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population based study. *Arthritis Rheum* 1997;40(12):2235-40.
 14. Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Kautiainen H, Vilkkumaa I, Mäkiä E, Leirisalo-Repo M. Favorable social functioning and health related quality of life of patients with JIA in early adulthood. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):875-80.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN ADULTHOOD

GORDANA SUSIC

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) comprises a heterogeneous group of diseases with beginning before 16 years whose predominant clinical presentation represents arthritis. Long-term prognosis is determined by various factors, such as underlying disease - duration, activity severity, radiological damage, but it is necessary to take into account other specific dimensions: functional status, psychosocial, emotional and economic. JIA is not a benign disease, as the length of the disease increases the number of patients with not only of joint damage, but other organs damage, as a consequence of the nature of the disease and medication as well. Based on the results of the studies published in the last 10 years, in spite of the progress in the treatment, the percent of patients who have active disease in adulthood is between 30-40%, whereas up to 15% of patients belong to III and IV functional class. Identification of patients with a less favorable outcome from those with better, self-limiting course of the disease, highlights the need for more aggressive treatment method, especially early use of biologic drugs. A successful transition from the childhood to adulthood is one of the crucial problems for all adolescents, a special challenge represents for children with JIA, who should continue treatment from the pediatrician (rheumatologist) to adult rheumatologists (internists). The doctor has a great obligation and responsibility to recognize at the onset of the disease risks that can compromise the physical, mental and social development of the patient, to take measures to prevent adverse outcomes and mitigate the consequences.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, quality of life, outcome, adulthood, prognosis

NAUČNA TEMA ZA RASPRAVU

Dom zdravlja Voždovac

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti

**EUMUSC.net standard of care – PREPORUKE EVROPSKE UNIJE O STANDARDU
LEČENJA I NEGE OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA**

MIRJANA LAPČEVIĆ

Svrha Eumusc.net standarda lečenja je da obezbedi lekarima smernice u lečenju pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa kao i da pacijenti budu informisani o standardima lečenja kojima su podvrgnuti. Takođe, postoji ček lista za osobe obolele od RA kako bi im bila obezbedjena najpogodnija nega. Oni podrazumevaju ranu dg RA; prilagođenu individualnu obuku od strane zdravstvenih stručnjaka; mogućnost hitne konsultacije; kontrole na 3 meseca do postizanja remisije ili odgovarajućeg smanjenja aktivnosti RA, a potom jednom godišnje; u koliko postoji potreba bolesnika treba uputiti ortopedskom hirurgu u roku od 3 meseca; bar jednom godišnje izračunavanje i beleženje mere napredovanja bolesti (DAS 28, CDAI ili SDAI), strukturno oštećenje i funkcionalni status (npr. HAQ) i ucesce u fizickom radu za sve pacijente koji boluju od RA; Ukoliko pacijent boluje od RA, trebao bi imati plan lečenja napravljen izmedju njega/nje i njegovog/njegove doktora/medicinskog strucnjaka tokom svake posete; pregled komorbiditeta, neželjenih dejstva i faktora rizika bi trebao biti uradjen bar jednom godišnje; ako je u terapiju uključen bioloski lek koji menja tok RA (DMARD) onda je skrining na prisustvo tuberkuloze poželjan a rezultati analizirani pre pocetka terapije; Reumatolog bi trebao da pojača unos lekova kada je intenzitet bolesti srednje* ili visoke* jačine; Uputiti bolesnika u roku od 3 meseca od postavljanja dijagnoze RA stručnjaku za davanje personalizovanog programa vežbi (fizikalnu aktivnost, opseg pokreta, jačanje mišića i aerobnih vežbi); ako postoji potreba obezbediti pomoćne aparate, odgovarajuće ortoze i ekološke adaptacije; Ukoliko pacijent boluje od aktivnog RA (npr. DAS28 > 3,2) onda bi napredak bolesti trebao biti spor (npr. DAS28 < 3,2) 6 meseci nakon pocetka terapije. Potrebno je obezbediti informacije i savete o zdravom načinu života, prevenciji nezgoda i povreda, Udruženjima pacijenata i organizacijama za podršku, Kada treba razmisljati o operaciji, Dodatnim opcijama lečenja koje su se pokazale kao korisne kod nekih pacijenata kao što je alternativna terapija u cilju uklanjanja simptoma.

KLINIČKA RADIONICA

KLINIČKA RADIONICA

NOVE PREPORUKE ZA SKRINING I DETEKCIJU PLUĆNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE UDRUŽENE SA SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

*Doc. dr Bojana Stamenković**Mr sci. dr Jovan Nedović, prof. dr Marina Deljanin Ilić, doc. dr Sonja Stojanović*

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je hronična bolest karakterisana remodelovanjem plućne vaskulature sa posledičnim povećanjem plućne vaskularne rezistencije (PVR) koja uzrokuje disfunkciju i insuficijenciju desne komore i na kraju smrtni ishod (1). PH se hemodinamski definiše kao srednji plućni arterijski pritisak (mPAP) veći ili jednak 25 mmHg (2). S obzirom da se mPAP ne može direktno meriti ehokardiografski, za dijagnozu PH neophodna je kateterizacija desnog srca.

PAH se javlja kao posledica progresivnog remodelovanja malih i srednjih krvnih sudova pluća. Karakteristične su patoanatomske promene u vidu pleksiformnih lezija, hipertrofije medije sa muskularizacijom arteriola, koncentrične intimalne hipertrofije i in situ tromboze. Smatra se da su brojni procesi uključeni u remodelovanje vaskulature (2, 3). U funkcionalnom smislu postoji disbalans između vazoaktivnih medijatorakao što je tromboksan A2 i endotelin-1 i vazodilatatornih faktora kao što su prostaglandini i azot oksid u endotelu. Plućna arterijska vazokonstrikcija deluje zajedno sa ćelijskom proliferacijom a „shear stress“ dalje podržava oštećenje endotela. Svi ovi procesi povećavaju tonus simpatikusa i pojavu hipoksemije što dalje povećava plućnu vazokonstrikciju i eventualno dovodi do in situ tromboze. Ove promene uzrokuju progresivno povećanje PVR i opterećenje desne komore pritiskom. Kompenzatorni mehanizmi desne komore u početku održavaju srčanu funkciju ali, nakon dužeg vremena dolazi do dekompenzacije i slabosti desne komore.

Smatra se da inflamacija i imunska disregulacija imaju centralnu ulogu u razvoju PH kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva. (4, 5). U pleksiformnim lezijama nađeni su makrofagi, T i B Ly i dendritične ćelije. Kod bolesnika sa Sistemskom sklerozom (SSc) nađena je korelacija PAH sa specifičnim autoantitelima kao što su anticentromerna, antitopoizomeraza 1, antifibrilarinska i anti Pm/SSc At (6). Antitela prema endotelinim ćelijama i prema tkivnom plazminogen aktivatoru vezanom za fibrin su takođe, nađena kod bolesnika sa SSc i PAH. U skorašnjoj studiji detektovan je značajno viši nivo antitela prema angiotenzin II tipu 1 receptora (AT1R) i prema endotelin-1 tipu A receptora (ET1R) u serumu bolesnika sa SSc u odnosu na bolesnike sa drugim SBVT kao što je reumatoidni artritis i Sjogrenov sindrom. Nivoi ovih antitela su bili najviši kod bolesnika sa SSc i PAH i bili su praćeni visokim rizikom za nastanak smrti (7).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) predstavlja progresivnu vaskulopatiju, koja se javlja kod 15% bolesnika sa sistemskom bolešću vezivnog tkiva (SBVT) i, uprkos savremenim terapijskim mogućnostima, jedan je od vodećih uzroka povećane smrtnosti kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) (8). Dostupni podaci ukazuju da 76% bolesnika sa PAH udruženom sa SBVT ima SSc. Prevalenca i godišnja incidenca PAH u francuskoj studiji, koja je obuhvatila veliku kohortu SSc bolesnika iz specijalizovanih centara za bolesnike sa SSc u Francuskoj, bila je 7,85%, odnosno 0,61% (9).

Odgovor na adekvatan terapijski pristup danas je slab kod bolesnika sa SSc i pridruženom uznapredovalom PAH, što ukazuje na činjenicu da rana detekcija i pravovremeno lečenje treba da budu imperativ. Danas postoje dokazi da skrining za PAH u SSc može poboljšati ishod bolesti.

Skrining po definiciji predstavlja sistematsko testiranje asimptomatskih individua u svrhu iznalaženja prekliničke bolesti i bolesnika sa blagim simptomima sa ciljem prevencije progresije i/ili nastanka bolesti. Koristan je samo u slučaju kada rana detekcija podrazumeva primenu terapije koja može modifikovati prirodan tok bolesti.

Plućna hipertenzija je bolest gde skrining može biti koristan. Dugotrajna prognoza ovih bolesnika, dijagnostikovanih u kliničkoj rutinskoj praksi je loša, bez obzira na optimalnu primenu trenutno dostupne terapije. Uprkos solidnim programima edukacije, bolesnici sa PAH pri postavljanju dijagnoze imaju značajnu simptomatologiju i uznapredovalo hemodinamsko oštećenje. Najčešće pripadaju NYHA (New York Heart Association) III i IV funkcionalnoj klasi i imaju klinički uznapredovalu bolest i značajno veću stopu mortaliteta od onih sa ranije postavljenom dijagnozom. Dostupni podaci kod SSc-PAH sa aktivnim skriningom ukazuju da nije svaka identifikovana plućna hipertenzija PAH, već da mogu biti prisutne i druge forme: bolesti pluća, disfunkcija leve komore u sklerodermi, koja vodi postkapilarnoj PH, hronična tromboembolijska bolest ili plućna venookluzivna bolest (PVOB). Dalje studije treba da pomognu u rešavanju nedoumica vezanih za određivanje različitih formi PH i njihovo lečenje (10,11).

Velika francuska prospektivna studija-ItinerAir je ukazala da pacijenti sa SSc i identifikovanom PAH rano, kroz aktivan skrining program, imaju značajno duže preživljavanje u poređenju sa grupom pacijenata, kojima je bolest identifikovana u rutinskoj kliničkoj praksi. SSc-PAH bolesnici kojima je bolest utvrđena putem aktivnog skrining programa imali su manje uznapredovalu plućnu vaskularnu bolest; utvrđen je veći broj onih bolesnika koji su pripadali I i II NYHA funkcionalnoj klasi (bolja srčana funkcija) i imali bolju kardiopulmonalnu hemodinamiku sa očuvanom funkcijom desnog srca, nižim plućnim arterijskim pritiskom, nižim plućnim vaskularnim otporom, za razliku od onih, kojima je bolest detektovana u rutinskoj kliničkoj praksi, sa značajno kompromitovanom hemodinamikom (uglavnom su pripadali III NYHA klasi u vreme postavljanja dijagnoze). Stopa godišnjeg, trogodišnjeg, petogodišnjeg i osmogodišnjeg preživljavanja, takođe, bila je značajno viša kod SSc-PAH bolesnika, dijagnostikovanih kroz aktivan program skrininga (12).

Brojne studije su, zadnjih desetak godina, imale za cilj da utvrde koja metoda skrininga je najprihvatljivija za svakodnevnu kliničku praksu, najefikasnija, najdostupnija uz optimalnu prihvatljivu cenu. Dokazano je da je ehokardiografija definitivno najefektivnija, univerzalno dostupna, neinvazivna metoda sa manjim limitom. Vrednosti sistolnog plućnog arterijskog pritiska (sPAP) merenog Dopler ehokardiografijom, nažalost, ne korelišu u dobroj meri sa onim, procenjenim invazivnom metodom, kateterizacijom desnog srca, koja predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze PAH. Dokazano je da brzina trikuspidne regurgitacije, izolovano, nije dovoljan parametar za procenu sPAP, već da se i on prati u kontekstu težine hemodinamskih promena i oštećenja. Dokazano je, takođe, da od 28 predloženih ehokardiografskih parametara u jednoj studiji, poseban značaj za procenu PAH u SSc imaju, pored brzine trikuspidne regurgitacije, i veličina desne pretkomore i komore (13,14).

Stres ehokardiografija je kompleksnija i skrining procedura sa značajno višom cenom i, obzirom na još uvek nepoznatu prognostičku relevantnost naporom indukovane PAH, ova metoda se aktuelno ne preporučuje za skrining PAH.

Značaj testova plućne funkcije (TPF) za skrining PAH-SSc je nesumnjiv. 2003. godine je Virginia Steen sa saradnicima (15) utvrdila da pacijenti sa PAH i limitiranom formom SSc imaju značajno niže vrednosti difuzionog kapaciteta za ugljen monoksid (DLCO), više godina pre postavljanja dijagnoze. Slična postavka je potvrđena u već prethodno navedenoj ItinerAir, francuskoj studiji, gde je pokazano da vrednosti DLCO > 60% od predviđene sa visokom specifičnošću isključuju PAH. Prethodno navedeno je pokazano i u studiji koja je obuhvatila 243 SSc-PAH bolesnika Royal Free Hospital u Londonu, kojima je rađena kateterizacija desnog srca, od kojih je < 10% bolesnika imalo DLCO < 60%, a samo jedan bolesnik DLCO > 80% od predviđenog (10).

Novija istraživanja ukazuju na bolje rezultate skrining algoritama, koji nastaju kao posledica primene udruženih metoda, na primer ehokardiografije i testova plućne funkcije. Gladue i saradnici su pokazali da je senzitivnost kombinovanog merenja sistolnog pritiska desne komore (RVSP > 50 mmHg) ehokardiografijom i DLCO < 60 od predviđenog, primenom TPF, značajno poboljšalo senzitivnost (94%) za postavljanje dijagnoze SSc-PAH (16).

Nezavistan prediktivni značaj za nastanak PAH u bolesnika sa SSc imaju starost bolesnika i odnos DLCO/VA, na šta su ukazali francuski autori, formiranjem tzv. Cochin skora za predviđanje rizika (RPS-risk prediction score). Ovaj skor je podeljen na kvintile prema stepenu rizika za nastanak PAH (I i II – mali rizik, III i IV-umeren i V kvintila-visok rizik). Prospektivnim trogodišnjim testiranjem prediktivne vrednosti RPS u zasebnom uzorku od 443 SSc bolesnika bez PAH na početku ispitivanja pokazano je da bolesnici u najvišoj kvintili RPS (na visokom riziku za razvoj PAH) imaju >35x veći rizik za nastanak PAH u poređenju sa onima koji su pripadali kvintili I-IV (17).

Mark Williams i saradnici su 2006.godine ukazali na prognostički i dijagnostički značaj biomarkera, N terminalnog moždanog natriuretičkog peptida (NT pro BNP) u predviđanju nastanka i progresije PAH kod SSc bolesnika. Oni su ukazali da vrednosti ovog peptida ≥ 395 pg/ml imaju senzitivnost od 55,9% i specifičnost od 95,1% u identifikaciji PAH-SSc. Pokazano je, zatim, da je porast NT pro BNP vezan za opterećenje volumenom i kontraktilnu komorsku disfunkciju srca (18).

Nedavno objavljena DETECT studija (multicentrična, internacionalna, studija preseka) imala je za cilj da u visokorizičnoj populaciji bolesnika sa SSc (trajanje bolesti >3g, DLCO < 60% predviđenog) ukaže na značaj i senzitivnost jednostavnog neinvazivnog algoritma za skrining PAH. Od 466 SSc bolesnika kojima je urađena kateterizacija desnog srca, kod 19% je potvrđena PAH; 70% SSc-PAH bolesnika pripadalo je NYHA klasi I ili II. Algoritam u 2 koraka je napravljen da omogući identifikaciju bolesnika koji treba da imaju ehokardiografski pregled i kateterizaciju desnog srca. Regresionom analizom, šest određenih kliničkih varijabli (FVC/DLCO, aktuelno ili ranije prisustvo teleangiektazija, anti centromerna antitela, NT pro BNP, serumski urati, skretanje srčane osovine udesno na EKG) je ukazalo na povećan rizik za nastanak PAH. Prediktivni skor dobijen iz kombinacije ovih parametara određuje ehokardiografski pregled. Na osnovu prethodnog prediktivnog skora i 2 ehokardiografska parametra određuju se bolesnici predviđeni za kateterizaciju desnog srca. Senzitivnost ovog algoritma je 96%, a specifičnost 48%, što ga čini pouzdanijim od aktuelnih preporuka ESC/ERS (veća senzitivnost, bez obzira na sličan procenat bolesnika koji se upućuju na kateterizaciju) (19).

Nedavno je grupa kardiologa, pulmologa i reumatologa, multidisciplinarnim pristupom, formirala prve zajedničke preporuke, sa ciljem da olakšaju skrining i ranu detekciju PAH u sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT) i samim tim poboljšaju ishod bolesti kod ovih bolesnika (20). Na tabeli 1 i 2 date su preporuke za inicijalnu skrining evaluaciju, kao i preporuke za kateterizaciju desnog srca kod SSc i bolesnika sa skleroderma spektrom.

Opšte preporuke za skrining i ranu detekciju PAH u SBVT

1. Svi oboleli od SSc treba da imaju skrining za prisustvo PAH
2. Oboleli sa mešovitom bolešću vezivnog tkiva (MBVT) ili drugom SBVT sa karakteristikama sistemske skleroze (bolesti sa skleroderma spektrom) treba da imaju skrining na sličan način kao i oboleli od SSc
3. Skrining asimptomatskih bolesnika se ne predlaže za MBVT ili druge SBVT bez karakteristika SSc (uključujući sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis, inflamatorni miozitis, Sjogrenov sindrom)
4. Svi bolesnici sa SSc i skleroderma spektrom sa pozitivnim neinvazivnim skriningom treba da budu upućeni na kateterizaciju desnog srca (KDS).
5. KDS je obavezna za postavljanje dijagnoze PAH
6. Akutni vazodilatatorni testovi se ne zahtevaju kao deo evaluacije PAH u bolesnika sa SSc, skleroderma spektrom ili drugim SBVT

Tabela 1.

Inicijalna skrining evaluacija kod SSc bolesnika i bolesnika sa skleroderma spektrom

TPF sa D _{LCO}
Transtorakalna ehokardiografija
NT-proBNP
DETECT algoritam u slučaju D _{LCO} <60% pred i godine trajanje bolesti >3
Frekvenca neinvazivnih testova:
Transtorakalna ehokardiografija jednom godišnje kao skrining test
Transtorakalna ehokardiografija u slučaju pojave novih znakova i simptoma
TPF sa D _{LCO} jednom godišnje kao skrining test
TPF sa D _{LCO} u slučaju pojave novih znakova i simptoma
NT-proBNP u slučaju pojave novih znakova i simptoma

Tabela 2.

Preporuke za kateterizaciju desnog srca (KDS) kod bolesnika sa SSc i skleroderma spektrom

	Znaci ili simptomi neophodni za KDS
Transtorakalna ehokardiografija	
Brzina TR 2,5-2,8ms Brzina TR >2,8ms	Da Ne
Desna pretkomora (najveća dimenzija>53mm) ili Uvećanje desne komore (srednja dimenzije supljine >35mm), nevezano za brzinu TR	Ne
Plućni funkcijski testovi FVC/DLCO>1,6 i/ili DLCO<60% pred FVC/DLCO>1,6 i/ili DLCO<60% pred i NT pro BNP za više od 2x iznad normalnih vrednosti	Da Ne
Kompozitne mere DETECT algoritam u pacijenata sa DLCO<60% od pred i trajanje bolesti >3 godine	Ne

PRIKAZ BOLESNIKA

Kroz prikaz dva bolesnika sa sistemskom sklerozom procenićemo njihov individuani rizik i potrebu za kateterizacijom desnog srca u cilju rane i precizne detekcije plućne hipertenzije.

LITERATURA

1. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):13–8.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34–41.
3. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1555–65.
4. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S10–9.
5. Price LC, Wort SJ, Perros F, Dorfmueller P, Huertas A, Montani D, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(1):210–21.
6. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):1–15.
7. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, Slowinski T, Muller DN, Heidecke H, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):530–6.
8. Schwaiger JP, Khanna D, Coghlan JG. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev* 2013; 22(130): 515-525.
9. Humbert M, Yaici A, De Groote P et al. Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis, *Arthritis Rheum* 2011;63(11): 3522–3530
10. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral Centre. *Eur Respir J* 2012;39:945–955.
11. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–157
12. Hachulla E, De Groote P, Gressin V et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009 ;60(6):1831-9
13. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–621.
14. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034–1041.
15. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516–522.
16. Gladue H, Steen V, Allanore Y, et al. Combination of echocardiographic and pulmonary function test measures improves sensitivity for diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: analysis of 2 cohorts. *J Rheumatol* 2013; 40: 1706–1711
17. Meune C, Avouac J, Airo P, et al. Prediction of Pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observation. *Arthritis Rheum* 2011;64(9):2790-2796.

18. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485–1494.
19. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013 [in press DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301].
20. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective-tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013 [in press DOI: 10.1002/art.38172].

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 01.**OKSIDATIVNI STRES U ANTIFOSFOLIPIDNOM SINDROMU**

Nataša Stanisavljević¹, Ljudmila Stojanović¹, Dragomir Marisavljević^{1,2}, Aleksandra Đoković¹, Violeta Dopsaj^{3,4}

¹KBC „Bežanijska kosa“, Beograd; ²Medicinski Fakultet, Beograd; ³Klinički Centar Srbije;

⁴Farmaceutski fakultet, Beograd;

Uvod: Antifosfolipidna antitela (aPl) imaju prooksidantni efekat u sistemskom eritemskom lupusu (SLE) i otvaraju put mehanizmu ateroskleroze pa se postavlja pitanje njihove uloge kod bolesnika sa primarnim antifosfolipidnim sindromom.

Cilj rada: Uporediti prisustvo oksidativnog stresa kod bolesnika sa (primarnim i sekundarnim) antifosfolipidnim sindromom (PAFS i SAFS) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

Materijal i metode: Kod 78 bolesnika sa PAFS i 43 sa SAFS je upoređivana koncentracija paraoksonaze (PON1), produktata uznapredovale oksidacije proteina (AOPP), lipidnih hidroperoksida (LOOH) i sulfhidrilnih grupa (SH) u odnosu na grupu od 37 zdravih. Rezultati: Nema razlike u koncentracijama LOOH između pacijenata sa PAFS i SAFS (Xsr [SD], 95.76 [4.79] vs. 96.78 [7.09]; 95%CI, -3.43 do 1.401; p=0.404), koncentracijama AOPP (11.25 [6.46] vs. 11.09 [4.17]; 95% CI, -1.762 do 2.077; p=0.871) i PON1 (148.83 [108.5] vs. 151.92 [116.03], 95% CI, -1.762 do 2.077; p=0.886), dok je postojala razlika u SH (0.54 [0.08] vs. 0.46 [0.08], 95% CI, 0.051 do 0.117; p<0.001). Između grupe zdravih i bolesnika sa AFS nije bilo razlike u koncentracijama LOOH (97.11 [6.53] vs. 96.12[5.7], 95% CI, -1.43 do 4.407, p=0.416) i AOPP (11.89 [5.38]; 95% CI, -1.38 do 2.77; p=0.506), dok je postojala razlika u PON1 (93.47 [73.25] vs 149.93 [110.76], 95% CI, -87.914 do -25.003; p=0.01) i SH (0.689 [0.62] vs 0.514 [0.09], 95% CI, -0.052 do 0.001; p=0.045).

Zaključak: Grupe bolesnika sa PAFS i SAFS se značajno razlikuju po prisustvu SH, dok u odnosu na kontrolnu grupu bolesnici sa AFS imaju značajnije povećanje PON1 i SH. Pored paraoksonaze, merenje SH bi moglo ukazati na rizik od ateroskleroze.

US 02.**MONOCITNI HEMOATRAKTANT PROTEIN-1 KAO BIOLOŠKI MARKER U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU**

Valentina Živković¹, Aleksandra Stanković¹, Marina Deljanin-Ilić¹, Tatjana Cvetković², Branka Mitić², Jovan Nedović¹, Bojana Stamenković¹, Saša Milenković¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja'

²Klinika za nefrologiju, KC Niš

Uvod: Biopsija bubrega je 'zlatni standard' za procenu aktivnosti lupusnog nefritisa (LN), ali je skupa, invazivna metoda i nosi rizik. Poslednjih godina intenzivno se istražuju potencijalni biološki markeri aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i LN.

Cilj rada: Cilj našeg rada je bio da ispitamo nivo monocitnog hemoatraktant proteina-1 (MCP1) u serumu i urinu kod bolesnika sa SLE i utvrdimo njegovu korelaciju sa aktivnošću SLE i LN.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 72 bolesnika sa SLE, od toga 27 sa LN i 45 bez znakova LN, hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Instituta 'Niška Banja' tokom 2011.god., kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu revidiranih kriterijuma Američkog udruženja reumatologa iz 1997. god. Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih osoba. Istraživanje je vršeno i u Naučno-istraživačkom centru za biomedicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. Korišćen je Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) za procenu aktivnosti bolesti. Pored ostalih

standardnih laboratorijskih i imunoloških analiza, meren je i nivo MCP1 kod obolelih od SLE i kod kontrolne grupe u serumu i urinu sandwich enzyme immunosorbent assay metodom prema uputstvu proizvođača R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA.

Rezultati: Naše istraživanje je pokazalo da su srednje vrednosti MCP1 u serumu SLE bolesnika značajno više u odnosu na srednje vrednosti kontrolne grupe ($728,7 \pm 879,7$ pg/ml vs. $225,9 \pm 42,0$ pg/ml; $p < 0,001$). Srednje vrednosti MCP1 u urinu SLE bolesnika su takođe značajno više nego u kontrolnoj grupi ($179,2 \pm 181,5$ pg/ml vs. $94,7 \pm 31,6$ pg/ml; $p < 0,01$). Za cut-off $> 266,7$ pg/ml specifičnost i senzitivnost MCP1 u serumu za dijagnozu SLE iznosi 90% i 77,8% (95% CI 0,817 do 0,946; AUC 0,894), a specifičnost i senzitivnosrt MCP1 u urinu za cut-off $> 166,0$ pg/ml iznosi 100% i 44,4% (95% CI 0,588 do 0,776; AUC 0,688). Naši rezultati su pokazali da je urinarni a ne serumski MCP1 u pozitivnoj korelaciji sa proteinurijom ($r = 0,839$; $p < 0,001$) i u negativnoj korelaciji sa glomerulskom filtracijom procenjenom pomoću Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule ($r = -0,293$, $p < 0,05$). I serumski i urinarni MCP1 su pokazali pozitivnu koreliciju sa SLEDAI ($r = 0,318$; $p < 0,01$ i $r = 0,431$; $p < 0,001$).

Zaključak: MCP1 u serumu i urinu može biti pokazatelj globalne aktivnosti SLE. MCP1 u urinu može biti pokazatelj aktivnosti LN, jer je u pozitivnoj korelaciji sa proteinurijom i negativnoj sa glomerulskom filtracijom. Ispitivanjem ovog citokina na većem broju SLE bolesnika u longitudinalnim studijama bi moglo dati definitivne odgovore o značaju određivanja MCP1 u cilju ranog otkrivanja subkliničkih formi lupusnog nefritisa, predviđanja relapsa bolesti i pravovremenog lečenja SLE bolesnika.

US 03.

DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE U BOLESNIKA SA ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

Djoković A, Stojanović L, Todić B, Radovanović S, Banicević S, Bisenić V, Šarić J.

Klinika za internu medicinu, KBC „Bežanijska kosa”, Beograd

Uvod: Dijastolna disfunkcija (DD) levekomore je jedan od ranih pokazatelja promena na malim krvnim sudovima. Ona ukazuje na smanjenu elastičnost miokarda a određuje se kroz parametre transmitralnog protoka dobijenim pulsni doplerskim transtorakalnim ehokardiografskim pregledom.

Cilj: Evaluacija parametara DD u bolesnika sa primarnim i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom (AFS) bez postojećeg kardiološkog oboljenja.

Metode: Analizirali smo 120 AFS bolesnik (80 bolesnika sa primarnim i 40 sa sekundarnim AFS-om (bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE)), 20 muškaraca (16.7%) I 100 žena (83.3%) prosečne starosti 49.07 ± 12.70 godina. Globalna DD analizirana je merenjem transmitralnog E talasa, A talasa te određivanjem vrednosti E/A odnosa, vremena deceleracije E talasa (DT) i vremena izolovolumetrijske relaksacije (IVRT). Dobijeni rezultati upoređeni su sa 32 zdrava ispitanik amechovanih prema polu i starosti sa AFS bolesnicima.

Rezultati: Prosečne vrednosti A talasa, DT i IVRT su bile značajno veće kod AFS bolesnika u poređenju sa zdravim ispitanicima. ($p = 0.001$, $p = 0.0001$, $p = 0.008$ respektivno) dok je odnos E/A ratio bio značajno niži ($p = 0.022$). Bolesnici sa sekundarnim AFS-om imali su statistički značajno veće vrednosti DT u poređenju sa bolesnicima sa primarnim AFS-om ($p = 0.003$).

Zaključak: Bolesnici sa AFS-om imaju subkliničko oštećenje miokarda iskazano kroz abnormalne vrednosti parametara dijastolne funkcije leve komore. Agresivna edukacija i prevencija kada je reč o standardnim faktorima rizika ateroskleroze kod ovih bolesnika ima izuzetan značaj.

US 04.**ULOGA Th17 i Treg ĆELIJA U PATOGENEZI ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA***Dragana Popović-Kuzmanović (1), Ivana Novaković (2), Ljudmila Stojanović (1),**Nevena Zogović (3), Gordana Tovilović (3), Vladimir Trajković (4)**KBC 'Bežanijska kosa', Beograd (1)**Institut za humanu genetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (2)**Institut za biološka istraživanja Univerziteta u Beogradu (3)**Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (4)*

Uvod: Otkriće Th17 i T regulatornih ćelija (Treg), dve nove subpopulacije CD4+ T ćelija, ukazalo je na mogućnost učešća ovih ćelijskih linija u patogenezu mnogih autoimunskih bolesti, uključujući i AFS. Th17 imaju ulogu u indukciji autoimunosti, a Treg inhibiraju autoimunost, pa je njihov balans neophodan za održavanje homeostaze.

Cilj rada: Cilj ovog istraživanja je da ispita da li kod bolesnika sa AFS postoji pojačan Th17 odgovor i da li citokini IL-17, IL-23, IL-6, i TGF- β učestvuju u razvoju ili održavanje Th17 i T regulatornih ćelija, pošto su prema dostupnim podacima iz literature, istraživanja povezanosti ovih citokina sa AFS retka, a takvi podaci ne postoje za srpsku populaciju.

Materijal i metode: Ispitivali smo pedeset PAFS bolesnika i pedeset zdravih osoba (kontrolna grupa) odgovarajućih po starosti i polu. Serumske koncentracije IL-17, IL-23 i TGF- β su merene komercijalnim ELISA kitovima (e Bioscience, san Diego, CA), a IL-6 je meren metodom elektro-hemi-luminescencije (ECL, Roche Diagnostics). Dobijeni rezultati su statistički obrađeni korišćenjem softverskih paketa IBM SPSS v.19 i Statistica v.7.

Rezultati: Prosečna koncentracija IL-17, IL-23 i TGF- β je veća kod pacijenata s PAFS (8.4pg/ml; 14.3pg/ml; 411.3pg/ml) uporedo na kontrolnu grupu (4.3pg/ml; 7.8pg/ml; 158.7pg/ml). Koncentracija IL-6 je bila nemerljiva (manje od 1.5pg/ml) kod svih ispitanika kontrolne grupe. U grupi PAFS ispitanika je bilo samo 3 pacijenta (6%) sa koncentracijom IL-6 preko fiziološke granice (>7pg/ml). Postoji visoka značajnost razlike koncentracije citokina IL-17, IL-23 i TGF- β ; između PAFS i ispitanika kontrolne grupe ($p=0.0076$, $p=0.00006$, $p=0.042$). Kod PAFS bolesnika postoji pozitivna korelacija između koncentracija IL-17 i IL-23 ($p<0.01$), u odsustvu statističke značajne korelacije između IL-17 i TGF β i između IL-23 i TGF β . U kontrolnoj grupi, nijedna od analiziranih korelacija nije bila statistički značajna.

Zaključak: Prema našim saznanjima ovo je prva studija koja je pokazala da su koncentracije IL-17, IL-23 i TGF- β povećane u krvi pacijenata sa primarnim antifosfolipidnim sindromom i da je IL-23/IL-17 osovina aktivirana kod AFS bolesnika.

US 05.**ISPITIVANJE UTICAJA KATEGORIJA ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA NA POJAVU UBRZANE ATEROSKLEROZE U BOLESNIKA SA ANTIFOSFOLIPIDNIM SINDROMOM***Djoković A, Stojanović L, Todić B, Bisenić V, Stanisavljević N**Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar 'Bežanijska kosa', Beograd*

Uvod: Merenje debljine intime i medije (IMT) karotidnih arterija je jedan od najvažnijih parametara koji se uveliko koristi za dijagnozu rane faze ateroskleroze.

Cilj rada: Utvrđivanje povezanosti debljine IMT i kategorija antifosfolipidnih antitela (aFL) u bolesnika sa AFS.

Materijal i metode: Analizom je obuhvaćen 181 bolesnik, 101 sa primarnim i 80 bolesnika sa sekundarnim AFS (sistemski eritemski lupus), 159 žena (87.8%) i 22 muškarca (12.2%), prosečne sta-

rosti 48.7 ± 13.1 godine. Bolesnici su klasifikovani u sledeće kategorije: kategorija I, kada je prisutno više od jednog aFL u bilo kojoj kombinaciji, kategorija IIa samo LA, kategorija IIb samo antikardiolipinska antitela i kategorija IIc (samo anti- β_2 glycoprotein-I antitela (anti- β_2 GPI)). Debljina IMT određivana je prema važećim preporukama na zajedničkoj karotidnoj arteriji (ACC) (1 cm proksimalno od bifurkacije), bifurkaciji (ACCbiff) i unutrašnjoj karotidnoj arteriji (ACI) (1–2 cm distalno od račve) obostrano.

Rezultati: U našoj kohorti bilo je 65.7% bolesnika u kategoriji I, 8.8% IIa, 19.3% IIb i 6.6% IIc. 23.2% bolesnika sa imala sva tri aPL pozitivna. Prosečna vrednost debljine IMT na ACC desno u kategoriji I iznosila je 0.82 ± 0.21 mm, ACC levo 0.80 ± 0.17 mm, ACC biff desno 1.03 ± 0.38 mm, ACC biff levo 1.02 ± 0.39 mm, ACI desno 0.88 ± 0.24 mm, ACI levo 0.86 ± 0.22 mm. Visoko statistički značajna razlika dobijena je kada je reč o postojanju povećane debljine IMT kod bolesnika u kategoriji I za sve segmente karotidnog stabla ($p=0.007$). Bolesnici u kategoriji IIa su takođe značajno češće imali povećanu debljinu IMT ($p=0.028$). Statistički značajna razlika nije zabeležena u IIb i IIc kategoriji. 85.7% bolesnika sa sva tri aFPL pozitivna imali su povećanu debljinu IMT (52.4% promena su bile u kategoriji plaka) ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0.07$).

Zaključak: Prisustvo kombinacije većeg broja aFL kod bolesnika sa AFS-om značajno ubrzava aterosklerotski proces. Bolesnici kod kojih se registruje cirkulacija više od jednog aFL u bilo kojoj kombinaciji zahtevaju agresivniji pristup kada je reč o prevenciji i eliminaciji standardnih faktora rizika ateroskleroze.

US 06.

ULOGA VIŠEREDNE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DETEKCIJI RANIH, SUBKLINIČKIH PROMENA NA KRVNIM SUDOVIMA KOD PACIJENATA SA ANTI-FOSFOLIPIDNIM SINDROMOM

Jovica Šaponjski¹, Ljudmila Stojanović², Aleksandra Đoković², Davor Mrda²

¹Klinika za Kardiologiju, Beograd, ²KBC Bežanijska Kosa, Beograd

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) je autoimuna bolest koju karakteriše pojava arterijskih i venskih tromboza, gubitak ploda i prisustvo antifosfolipidnih antitela u serumu (aFL). Sve veći broj obolelih od AFS je postao zbog težine kliničke slike izazov za savremenu medicinu u smislu ranog otkrivanja i prevencije teških posledica ove bolesti.

Cilj rada: Tokom izrade ove studije cilj nam je bio da utvrdimo učestalost novonastalih promena na krvnim sudovima kod bolesnika sa AFS-om u odnosu na kontrolnu grupu (KG); da utvrdimo procenat dijametra stenoze (%DS) kod bolesnika sa AFS-om u odnosu na KG; da utvrdimo morfološke karakteristike plakova (mekotivni, mešoviti, kalcijumski) kod bolesnika sa AFS-om i bolesnika uz KG-e.

Materijal i metode: Kod 50 bolesnika sa primarnim AFS-om (PAFS) i 50 bolesnika sa sekundarnim AFS-om (SAFS) načinjena je panortografija i arteriografija krvnih sudova gde se pokazao obim i lokacija promena na perifernim krvnim sudovima, svih arterijskih slivova. Pregled je rađen na 64-multi slice computed tomography (64-tvoro MSCT). Rezultati su poređeni sa kontrolnom grupom (KG) koji su činili polivaskularci. Dobijeni nalazi analizirani su kvantitativnom perifernom angiografijom, kompjuterskim sistemom merenja stepena lezije koji je integrisan u MSCT, gde su dobijeni procenat dijametra stenoze (%DS), kao i morfološke karakteristike plakova.

Rezultati: Dobijenim rezultatima pokazali smo koji su krvni sudovi najčešće zahvaćeni kod bolesnika sa AFS, koliki je stepen suženja na tim krvnim sudovima, kao i morfološke karakteristike plaka. Dobijeni rezultati su pokazali da je učestalost promena %DS na perifernim krvnim sudovima, statistički (AFS (PAFS i SAFS) vs KG; $p<0,05$ i $p<0,001$) znatno veća kod pacijenata sa AFS-om

nego u kontrolnoj grupi. Analizom morfoloških karakteristike plakova (mekotkivni, mešoviti) pokazuju veću učestalost kod AFS (AFS,PAFS) vs KG ($p<0,001$), dok su pretežno kalcijumski bili češći u KG ($p<0.05$).

Zaključak: Dobijeni rezultati nam ukazuju da je 64-MSCT angio metod izbora u dijagnostici i praćenju bolesnika sa AFS-om, što nam pruža mogućnost prevencije nekog neželjenog događaja lekovima ili nekom od interventnih radioloških procedura, kao što su balon-angioplastika ili stent.

US 07.

UTICAJ AEROBNOG TRENINGA NA ZAMOR KOD PACIJENATA SA SEL

*Gordana Bogdanovic, Ljudmila Stojanovic
KBC Bežanijska Kosa, Beograd*

Uvod: Sa obzirom na to da SEL izaziva bol i zapaljenje u zglobovima, mišićima kao i osećaj zamora i sama pomisao na aerobni trening je veliki izazov za pacijente. Odmor je važan za smanjenje osećaja zamora ali ukoliko ga je previše može loše uticati na mišićnu snagu, pokretljivost zglobova i opštu kondicioniranost pacijenata sa SEL.

Cilj rada: Utvrditi da li aerobni trening ili kineziterapija mogu uticati na zamor kod pacijenata sa SEL.

Materijal i metode: 60 žena sa SEL (godina 39.7 ± 10.58), trajanja bolesti 6.8 ± 2.9 godina u stabilnom stanju bolesti (mereno SLEDAI skalom) procenjivani su skalom za zamor (Fatigue Severity Scale-FSS). Jedna randomno izabrana grupa od 30 žena imala je aerobni trening na bicikl ergometru u trajanju od 15 minuta, 3 puta nedeljno- 6 nedelja dok druga grupe od 30 žena imala je kineziterapiju 30 minuta 3 puta nedeljno-6 nedelja.

Rezultati: Statističkom obradom vrednosti FSSskale pre i nakon šestonedelnog treninga dobijeno je značajno smanjenje zamora $53,78 \pm 5,75$ vs $29,08 \pm 7,84$ ($p<0,001$). Nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju zamora između dve grupe žena sa različitim oblikom aerobnog $29,23 \pm 7,86$ vs $28.37 \pm 7,66$. ($p<0,005$). Trening nije doveo do pogoršanja bolesti mereno SLEDAI skalom

Zaključak: Ispitivanje je dokazalo značajno smanjenje zamora kod pacijenata sa SEL nakon aerobnog treninga na ergometar biciklu kao i kineziterapije.

US 08

SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST ANGIOSCINTIGRAFIJE I SCINTIGRAFIJE PULA KRV I ZA PROCENU ISHEMIJE PRSTIJU ŠAKA KOD OSOBA SA RAYNAUDOVIM FENOMENOM – PILOT STUDIJA

*S. Pavlov-Dolijanović¹, N. Petrović², N. Vujasinović Stupar³, T. Radnić-Živanović¹,
G. Radunović³, K. Simić-Pašalić¹, N. Damjanov³, V. Artiko², D. Šobić-Šaranović², P. Obradović², V. Žugić⁴, D. Babić⁵*

¹ Institut za reumatologiju, Beograd; ² Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ³ Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ⁴ Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ⁵ Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Primenom angioscintigrafije [dinamska scintigrafija prvog prolaza radiofarmaka (RF) kroz vaskulaturu šaka] i scintigrafije pula krvi (statička scintigrafija 5 min posle ubrizgavanja RF) može se vizualizovati i semikvantitativizovati protok i sadržaj krvi u šakama i prstima, a rezultati istraživanja ukazuju da bi se ovi podaci mogli korisno upotrebiti za dijagnozu, razlikovanje primarnog od sekundarnog Raynaudovog fenomena i praćenje toka bolesti.

Cilj rada: Cilj pilot studije je bio da se ispita senzitivnost i specifičnost angioscintigrafije i scintigrafije pula krvi za procenu ishemije prstiju šaka kod osoba sa Raynaudovim fenomenom (RP).

Bolesnici i metod: Istraživanjem je obuhvaćeno 10 zdravih ispitanika (prosečne starosti 57 godina), 18 osoba sa primarnim RP (prosečne starosti 48 godina) i 25 bolesnika sa sekundarnim RP u okviru sistemske skleroze (SSc) (prosečne starosti 54 godina). Svima je urađena angioscintigrafija i scintigrafija pula krvi šaka i prstiju pomoću gama kamere, posle *in vivo* obeležavanja autologih eritrocita ^{99m}Tc -pertehnetatom. Izračunavanjem količnika radioaktivnosti registrovane u regionima prstiju i šaka tokom prvog prolaza RF dobijen je indeks protoka krvi, a indeks pula krvi je na analogan način određen sa scintigrama pula krvi. Senzitivnost i specifičnost su računate uz pomoć standardnih formula.

Rezultati: Aritmetička sredina indeksa protoka krvi u kontrolnoj grupi je $0,58 \pm 0,19$, u osoba sa PRP $0,45 \pm 0,18$, a u onih sa SSc $0,43 \pm 0,21$. Vrednosti indeksa pula krvi su: u kontrolnoj grupi $0,44 \pm 0,06$, u bolesnika sa PRP $0,42 \pm 0,06$, a sa SSc $0,36 \pm 0,07$. Analiza varijanse je pokazala da postoji statistički značajna razlika i u protoku ($p=0,039$) i u pulu krvi ($p=0,004$) među ispitanicima; odnosno protok razdvaja zdrave ispitanike od obolelih a pulu osobe sa primarnim RP od osoba sa sekundarnim RP u okviru SSc. Pomoću ROC krive određena je granična vrednost indeksa protoka krvi kod zdravih osoba od 0.40, koja je imala senzitivnost 80%, specifičnost 60%, a površina ispod ROC krive 0.74. Granična vrednost indeksa pula krvi kod osoba sa SSc je 0.40, senzitivnost 72%, specifičnost 73% a površina ispod ROC krive je 0.75.

Zaključak: Neinvazivno i semikvantitativno scintigrafsko ispitivanje omogućava razlikovanje osoba sa normalnom od onih sa oštećenom perifernom mikrocirkulacijom ruku kao i razlikovanje primarnog od sekundarnog RP u okviru SSc. Radi procene značaja ove metode u reumatskim bolestima, neophodna su dalja prospektivna ispitivanja na većem broju bolesnika sa RP u različitim sistemskim bolestima vezivnog tkiva.

US 09.

DA LI JE NALAZ ACPA I RF FAKTORA U SERUMU SENZITIVNI MARKER U OTKRIVANJU DESTRUKTIVNIH PROMENA NA MTP 5 ZGLOBOVIMA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U RANOM STADIJUMU (BEZ RADIOGRAFSKIH PROMENA)?

S. Prodanović, G. Radunović, M. Zlatanović, K. Pašalić, M. Bukilica-Sefik, V. Milić, S. Novković, A. Kadić, N. Vujasinović Stupar, N. Damjanov, S. Šerić, N. Gavrilov
Institut za reumatologiju, Beograd

Cilj: Ispitati ultrazvučni nalaz zglobne erozije MTP 5 zglobova kod bolesnika sa ranim reumatoidnim artritisom (RA) bez radiografskih promena i utvrditi klinički značaj nalaza anticitrulinskih (CCP) antitela i reumatoidnog faktora (RF) u serumu ovih bolesnika.

Metod: u studiji preseka ispitano je 120 bolesnika (85 žena) sa dijagnozom RA prema EULAR 2010 klasifikacionim kriterijumima trajanja do 12 meseci, (prosečno 5.4 mes.) bez radiografskih promena na šakama i stopalima. Bolesnici do pregleda u Institutu za reumatologiju nisu primali glikokortikoidnu ili bolest modifikujuću terapiju. Ultrazvučni pregled MTP zglobova obavljen je visokofrekventnom linearnom sondom 8-18 MHz aparata Esaote MyLab 70 prema preporukama OMERACT grupe eksperata. Praćeni su laboratorijski parametri u serumu pacijenata: prisustvo i titar ACPA, prisustvo RF faktora, vrednost CRP i brzine sedimentacije eritrocita (SE). Podaci su statistički obrađeni u SPSS sistemu.

Rezultati: Ukupno je analizirano 240 MTP5 zglobova. Ultrazvučni nalaz (UZ) zglobne erozije imalo je 74 (61.7%) pregledanih bolesnika. Pozitivna ACPA nadjena su kod 88 bolesnika sa prosečnom vrednošću titra 257.1 IU/l. Pozitivan nalaz RF u serumu imalo je 83 bolesnika. Nije utvrđena stati-

stički značajna razlika između grupe pacijenata sa i bez UZ nalaza MTP5 zglobne erozije u odnosu na životnu dob pacijenata (56.9 g. vs 52.5 g, p=0.333), trajanja RA (5.8 vs 4.8 mes. p=0.712) i SE (60.2 vs 50.5, p=0.825). Bolesnici sa UZ MTP5 erozijom imali su statistički značajno veće prosečne vrednosti titra ACPA (323.8 v.s 151.3, p= 0.005) i veće vrednosti CRP (39.7g/l v.s 25.3 g/l, p=0.024) od grupe bolesnika bez UZ nalaza erozije. UZ MTP5 eroziju imalo je 61 ACPA pozitivnih i 13 ACPA negativnih bolesnika u odnosu na 27 ACPA pozitivnih i ACPA negativnih bez UZ nalaza erozije. Utvrđena razlika bila je statistički značajna (p=0.01). Kod 55 RF + i 19 RF – bolesnika dijagnostikovana je UZ MTP5 zglobnu erozija dok 28 RF + i 18 RF- bolesnika nije imalo UZ nalaz erozije u delu MTP5 zgloba. Utvrđena razlika nije bila statistički značajna (p=0.155). Utvrđena statistička vrednost površine ispod ROC krive u otkrivanju UZ MTP5 zglobne erozije iznosila je 0.66 za ACPA uz 66% sensitivnost i 61% specifičnost i 0.57 za RF uz 74% sensitivnost i 29% specifičnost pri vrednosti cut off od 174 .

Zaključak: Ultrazvučni nalaz erozije u delu MTP 5 zglobova imalo je 62 % ispitanih bolesnika sa ranim reumatoidnim artritisom bez vidljivih radiografskih promena. ACPA pozitivnost bila je statistički slabo povezana sa prisustvom erozija MTP5 zglobova pri UZ pregledu. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između US nalaza zglobne erozije i RF pozitivnosti.

US 10.
UDRUŽENOST A ALELA POLIMORFIZMA -308 G/A GENA ZA TNF ALFA SA AKTIVNOŠĆU MMP-9 U PLAZMI I SINOVIJSKOJ TEČNOSTI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Sonja Stojanović, Bojana Stamenković, Jovan Nedović, Saša Milenković, Valentina Živković, Ivana Aleksić
Institut za prevenciju i lečenje „Niška banja“, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Proteolitički enzimi - matriksmetaloproteinaze (MMP)imajuvažnuulogu uprocesuzglobnei-hrskavičnedestrukcije u reumatoidnomartritisu (RA).

Cilj rada: Ispitivanjeučinacajapolimorfizmagena za TNF-α naprodukciju MMP-9 u plazmi (PL)isino-vijskojtečnosti (ST)bolesnikasa RA.

Ispitanici i metod rada: Ispitivanjem je obuhvaćeno 32 bolesnikasanim RA isinovitisomkolena, naterapijimetotreksatom. Dijagnoza RA postavljena je unutar 6 meseci od početka tegoba, a na osnovu ACR kriterijumaiz 1987.god. Kontrolnu grupu činilo je 25 ispitanikasaosteoartrozom (OA) kolena, kojisubilikomparabilnipodemografskimkarakteristikamasa RA grupom (tabela 1).

Tabela 1: Demografske karakteristike ispitivane i KG

Grupa	Starost [god] X±SD	N	Pol
			Muški/ Ženski N/%
RA	60,59±11,29	32	7(21,88%) / 25 (78,12%)
OA-KG	62,70±6.18	25	6 24% / 19 (76%)

Svim bolesnicima je metodom PCR-RFLP određivan polimorfizam -308 G/A gena za TNF alfa.U odnosu na prisustvo A alela ispitivanog polimorfizma bolesnici su podeljeni u dve podgrupe: pod-grupu A (genotipovi G/A i A/A) i podgrupu G (G/G genotip).AktivnostMMP-9 merena je u PLi STsvihispitanika - sandwich enzyme likedimmunosorbent assay (ELISA) metodom, premauputstvuproizvođača (Amersham Biosciences, Little Chalfont, VelikaBritanija).Statističkipračunisu-vršeniprogramom SPSS, verzija 15.0

Rezultati:Aktivnost MMP-9 u PL i ST bolesnikasa RA je statističkiznačajnoveća u odnosunaaktiv-

nostovog enzima u PL i ST bolesnika kontrolne grupe, s tim što je statistički značajniji razlika ($p < 0,001$) utvrđena za aktivnost MMP-9 u ST ($15,07 \pm 13,24$ prema $0,65 \pm 0,41$ ng/ml) u odnosu na aktivnost ovog enzima u PL ($18,28 \pm 7,54$ prema $13,58 \pm 3,07$ ng/ml), ($p < 0,01$). U grupi bolesnika kod kojih je određivana aktivnost MMP-9 u PL i ST 17 (53, 13%) ispitanika je pripadalo A grupi, a 15 (46,87%) grupi G. U grupi A je prisutna veća aktivnost ovog enzima u plazmi i sinovijalnoj tečnosti. Veća aktivnost MMP-9 u PL bolesnika A grupe nije dostigla statističku značajnost u odnosu na aktivnost ovog enzima u PL kod bolesnika G grupe ($18,83 \pm 8,04$ prema $17,66 \pm 7,16$ ng/ml). Aktivnost MMP-9 u ST u grupi A statistički je značajno veća u odnosu na aktivnost ovog enzima u G grupi ($19,38 \pm 14,61$ prema $10,18 \pm 9,81$ ng/ml) ($p < 0,05$).

Zaključak: Aktivnost MMP-9 u plazmi i sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa RA veća je u odnosu na aktivnost ovog enzima u PL i ST ispitanika sa osteoartritisom. Prisustvo A alela polimorfizma -308 G/A gena za TNF- α udruženo je sa povećanom aktivnošću enzima MMP-9 u sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa ranim RA.

US 11.

POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE SA STEPENOM AKTIVNOSTI BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Gorica Ristić¹, Vesna Subota², Branislava Glišić¹, Milan Petronijević¹, Dušan Stefanović¹

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

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je sistemska zapaljenska bolest koja se karakteriše erozivnim sinovitisom i ekstraartikularnim manifestacijama. Perzistentna inflamacija u sinovijalnom tkivu omogućava oslobađanje citokina u cirkulaciju koji utiču na brojne metaboličke poremećaje, uključujući i insulinsku rezistenciju (IR).

Cilj rada: Odrediti zastupljenost i stepen IR u bolesnika sa RA i normalnom glikoregulacijom i ispitati njenu povezanost sa klasičnim faktorima rizika za IR, markerima zapaljenske reakcije i aktivnošću RA.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 93 bolesnika sa RA, prosečne starosti 52.3 ± 10.2 godina, od čega su 81.7% bile žene, sa trajanjem bolesti 9 (4-13) godina. Svi bolesnici su bili na terapiji bolesti modifikujućim lekovima, njih 64.5% na terapiji kortikosteroidima sa prosečnom dozom od 5 (5-10) mg dnevno, dok je 29% bolesnika primalo biološku terapiju. Klinička obrada je obuhvatala procenu aktivnosti bolesti (DAS28-SE, DAS28-CRP) i funkcionalne sposobnosti (HAQ), a laboratorijska određivanje markera inflamacije (SE, hsCRP); holesterola (ukupni, HDL, LDL), triglicerida; glikemije i specifičnog insulina. Insulinska senzitivnost je određivana preko novog homeostaznog modela za procenu insulinske rezistencije (HOMA2-IR) koji predstavlja korigovan klasičan model koji se računa preko formule $HOMA-IR = [\text{insulin (mU/l)} \times \text{glucose (mmol/l)}] \div 22.5$. Prema ovom modelu za osobe sa normalnom insulinskom senzitivnošću vrednost HOMA2-IR=1. Zbog visokog koeficijata varijacije (53%) vrednosti za HOMA2-IR su logaritamski transformisane.

Rezultati: Povećana HOMA2-IR je registrovana kod 71/93 (76.3%) bolesnika sa prosečnim vrednostima $1.4 (1.1-2.3)$. Bolesnici sa visokom aktivnošću bolesti ($DAS28-SE \geq 5.1$) su imali statistički značajno veće ($p < 0.01$) vrednosti insulina 79 (58-120) pmol/l i povećanu $HOMA2-IR = 1.7 (1.2-2.5)$ u odnosu na one sa $DAS28-SE < 5.1$: insulin 57 (40-91), $HOMA2-IR = 1.2 (0.9-1.9)$, pri čemu su ove dve grupe bile potpuno komparabilne prema svim klasičnim faktorima rizika za IR (godine, BMI, prisustvo metaboličkog sindroma, TAs i TAd, abdominalna gojaznost, koncentracija Tgl), trajanju RA i dužini primene antiinflamatorne terapije. U univarijantnoj regresiji nađena je povezanost $\log HOMA2-IR$ sa klasičnim faktorima rizika za IR, kao i sa aktivnošću RA koja je perzistirala i u multivarijantnoj regresiji nakon korekcije je starost, BMI, TAs i koncentracije Tgl, za koje je u univarijantnoj regresiji pokazana najveća povezanost ($p = 0.000$). Povezanost $\log HOMA2-IR$ je, u

multivarijantnoj regresiji, dobijena za broj osetljivih zglobova (β koef 0.008 (95% CI, 0.001-0.015), $p=0.031$), za vrednosti na VAS skali (β koef 0.003 (95% CI, 0.001-0.004) $p=0.012$), za vrednosti HAQ koeficijenta (β koef 0.082 (95% CI, 0.005-0.058) $p=0.037$, kao i za ukupnu aktivnost bolesti preko DAS28-SE (β koef 0.031 (95% CI, 0.005-0.058) $p=0.021$, i DAS28-CRP (β koef 0.032 (95% CI, 0.002-0.059) $p=0.025$). Sa druge strane, nije nađena značajna povezanost sa brojem otečenih zglobova, vrednostima SE i hsCRP-a.

Zaključak: Pokazana je značajna povezanost aktivnosti RA sa smanjenjem insulinske senzitivnosti koja se održava i nakon korekcije za klasične faktore rizika za IR. Izostanak povezanosti sa brojem otečenih zglobova i markerima sistemske inflamacije ide u prilog razmišljanjima da inflamacija nije jedini faktor rizika za smanjenje insulinske senzitivnosti u bolesnika sa RA.

US 12.

KRISTALI HOLESTEROLA INDUKUJU FORMIRANJE NEUTROFILNIH EKSTRACELULARNIH ZAMKI

Ivica Jeremic^{1,2}, Christine Schorn¹, Luis Munoz¹, Tatjana Terzic³, Georg Schett¹, Martin Herrmann¹

¹ Department for Internal Medicine 3 and Institute for Clinical Immunology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany. ² Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

³ Institut za patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Uvod: Pored fagocitoze, neutrofili mogu da eksternalizuju sopstvene DNK molekule dekorisane mikrobicidnim proteinima (neutrofilne ekstraćelijske zamke, *engl. neutrophil extracellular traps-NETs*), koji mogu da imobilizuju i ubiju mikroorganizme ekstracelularno. Prokoagulantna svojstva NET-ova su opisana u literaturi, ali njihova uloga u formiranju aterosklerotskih plakova do sada nije bila poznata.

Cilj: Ove studije je bio da ispita da li kristali holesterola mogu da indukuju formaciju NET-ova *in vivo* i *in vitro*.

Materijal i metode: Polimorfonuklearne ćelije-PMN su izolovane iz krvi zdravih dobrovoljaca. Izolovane PMN, kao i puna krv kultivisane su u prisustvu kristala holesterola. Nakon inkubacije pripremljeni su citospin preparati i obojeni su bojama specifičnim za DNK i neutrofilnu elastazu. Vanćelijsko otpuštanje DNK kvantifikovano je fluorimetrijski korišćenjem Pico Green esej.

Za *in vivo* eksperimente, kristali holesterola su ubrizgani u potkožne vazdušne džepove eksperimentalnih miševa BALB-C soja. Nakon 24h urađena je lavaža vazdušnih džepova, a nakon centrifugiranja u supernatantu su određivani citokini i ekstraćelijska DNK. Agregati NET-ova su izolovani i bojeni histohemijski, a proteinski sadržaj je identifikovan tehnikom imunoblota.

Humani autopsijski materijal aterosklerotičnih krvnih sudova, ljudi umrlih od kardiovaskularnih bolesti imunohistohemijski je bojen i ispitivano je prisustvo NET-ova.

Rezultati: Holesterol indukuje dozno zavisnu NETozu, kako na izolovanim PMN, tako i u punoj krvi. Maksimalna primenjena koncentracija holesterola (50 $\mu\text{g/mL}$) indukovala 236,5 % veći porast ekstraćelijske DNK u odnosu na kontrolu.

Kristali holesterola ubrizgani u vazdušne džepove indukovali su nastanak struktura sličnih gihtičnim tofusima, koje su bile izgrađene iz agregiranih NET-ova adheriranih za potku od holesterolskih kristala. Strukture su bile pozitivne na citrulisani histon H3, DNK i neutrofilnu elastazu; na taj način potvrđeno je da se radi o NET-ovima. U lavatu tretiranih miševa bilo je značajno više ekstraćelijske DNK (9369,2 ng/mL) u odnosu na kontrolu (95,0 ng/mL , $p=0,00065$). Takođe je izmerena i značajno veća produkcija proinflamatornih citokina i hemokina (MIP-1 α , MCP 3, IFN α , IP 10, MCP 1). Markeri NET-ova su takođe bili pozitivni u aterosklerotično izmenjenim humanim krvnim sudovima, naročito u zonama aterosklerotičnih plakova koje okružuju nekrotično jedro ateroma, bogato holesterolskim kristalima.

Diskusija: Ova studija pokazala je po prvi put da su kristali holesterola sposobni da indukuju inflamatornu NETozu, kako *in vitro*, tako i *in vivo*. Ovi podaci bi mogli da pruže dodatno objašnjenje za brzo formiranje tromba nakon rupture fibrozne kape ateromatoznog plaka koji sadrži veliku količinu holesterolskih kristala, što će biti predmet daljih istraživanja

US 13.

ZASTUPLJENOST R202Q POLIMORFIZMA I MUTACIJA MEFV GENA I NJIHOV UTICAJ NA KLINIČKE ZNAKE INFLAMACIJE U POPULACIJI ZDRAVIH OSOBA U SRBIJI

Radović Jelena¹, Lazarević Dragana², Maruša Debeljak³ i Jelena Vojinović⁴

¹*Institut za patofiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

²*Klinika za dečije interne bolesti, Klinički Centar Niš*

³*Specijalna dijagnostička laboratorija Pedijatrijske klinike, Klinički Centar Ljubljana, Slovenija*

⁴*Klinika za dečije interne bolesti, Klinički Centar, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

Uvod: Savremena istraživanja uočila su značaj autoinflamatornih procesa za nastanak i održavanje hronične inflamacije. Oni su najčešće uslovljeni mutacijama gena koji kodiraju elemente inflamazoma poput MEFV gena čije mutacije su povezane sa nastankom FMF (Porodične mediteranske groznice). MEFV gen kodira protein pirin koji je regulator aktivacije inflamazoma u okviru urođenog imunskog odgovora. Mutacije i polimorfizmi ovog gena, koje se povezuju sa nastankom i težinom kliničke slike velikog broja hroničnih zapljenskih bolesti, često su zastupljene u populacijama mediteranskog basena dok podaci za našu zemlju ne postoje.

Metode: Uzorci krvi za izolaciju DNK uzeti su od 100 nasumično izabranih dobrovoljaca, uzrasta 4-40 godina, koji su dali svoj pristanak za učešće u istraživanju. Pored toga od njih su, upotrebom EUROFEVER upitnika, dobijani anamnestički podaci o zapaljenskim manifestacijama tokom života. DNK je dobijena i analizirana na ABI PRISM 310 automatskom sekvenceru (PE Applied Biosystems, Noewalk, USA).

Rezultati: Mutacije *MEFV* gena su prisutne kod 11% zdravih osoba u Srbiji, i to heterozigotne mutacije E148Q (6%) i K695R (5%). U istoj populaciji utvrđeno je prisustvo 10% homozigota za R202Q polimorfizam *MEFV* gena, dok je 45% heterozigotnih nosilaca ovog polimorfizma. Osobe sa E148Q i K695R heterozigotnim mutacijama *MEFV* gena i R202Q homozigotnim polimorfizmom češće imaju epizode visoke temperature nepoznatog uzroka ($p=0,027$, $\Phi=0,290$), kao i druge nespecifične manifestacije koje upućuju na zapaljenje: artralgijske, peritonitis ($p=0,019$, $\Phi=0,309$), difuzni abdominalni bol neutvrđenog uzroka ($p=0,015$, $\Phi=0,321$), i malaksalost ($p=0,012$, $\Phi=0,330$). Osobe sa homozigotnim R202Q polimorfizmom *MEFV* gena u odnosu na osobe bez ovog polimorfizma češće imaju epizode povišene temperature, difuzni nespecifični bol u abdomenu i limfadenopatiju.

Zaključak: U populaciji Srbije postoji relativno visoka zastupljenost R202Q polimorfizma i mutacija MEFV gena, uprkos vrlo retko dijagnostikovanoj pojavi FMF. Prisustvo polimorfizama i mutacija MEFV gena udruženo je sa sklonošću ovih osoba za češćom pojavom nespecifičnih opštih manifestacija zapaljenja (recidivni febrilni sindromi, malaksalost, artralgijske, peritonitis i difuzni abdominalni bol).

US 14.

UTICAJ PRIMENE RAZLIČITIH VISOKIH DOZA ALFAKALCIDOLA NA NIVO CITOKINA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

T. Živanović-Radnić¹, M. Šefik-Bukilica^{1,2}, K. Simić-Pašalić¹, N. Damjanov^{1,2} i J. Vojinović³

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

² Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

³ Klinički Centar, Medicinski Fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

Uvod: Sve više je dokaza koji govore u prilog tome da analozi vitamina D imaju značajne imunomodulatorne efekte¹ i mogu uticati na poremećaj imunske regulacije autoimunskih bolesti². Sintetski analog hormona D, 1(OH)D₃ (alfakalcidol), se koristi u prevenciji i lečenju osteoporoze ali nekoliko studija ukazalo je na njegov mogući terapijski potencijal i u reumatoidnom artritisu³.

Cilj: Ispitivan je uticaj primene različitih visokih doza alfaalcidolola na produkciju citokina kod bolesnika sa aktivnim Reumatoidnim artritisom (RA), na standardnoj bazičnoj terapiji.

Materijal i metode. U ispitivanje je uključeno 36 RA pacijenata, sa aktivnom bolešću tokom najmanje mesec dana, koja je definisana kao prisustvo artritisa 5 ili više zglobova i sa DAS 28 (SE) >3,2, uprkos terapiji bolest modifikujućim lekovima (BML). Nasumičnim odabirom su raspoređeni u tri grupe koje su dobijale tri različite oralne doze alfaalcidolola: 1 µg, 2 µg ili 3 µg dnevno bez promene standardne terapije i bez dodatka steroida. Nakon potpisivanja Informisanog pristanka, periferna krv je pacijentima uzimana pre početka terapije alfaalcidolom i 3 meseca kasnije (po završetku terapijskog protokola). U serumu je enzimskim imunotestom (eBioscience), prema uputstvu proizvođača, određivan nivo citokina IL-6, IL-17, IL-4 i IFN-γ. Indeks aktivnosti bolesti DAS 28 je određivan svim pacijentima na početku studije i nakon tromesečnog tretmana. Rezultati su analizirani statistički upotrebom SPSS paketa i poređeni sa kliničkim nalazom.

Rezultati: Utvrđeno je statistički značajno smanjenje koncentracije IL-17 i IL-6 ($p < 0.05$), kao i smanjenje IL-4, koje je koreliralo sa statistički značajnim povećanjem koncentracije IFN-γ ($p < 0.05$) – nakon tri meseca, kod svih pacijenata tretiranih alfaalcidolom. Upoređivanjem istih parametara u podgrupama bolesnika lečenih sa 1 µg, 2 µg ili 3 µg alfaalcidolola nakon tromesečnog tretmana pokazano je da je u grupi koja je primala 1 µg alfaalcidolola visoko statistički značajno smanjena koncentracija IL-17 ($3,285 \pm 0,654$ vs $2,05 \pm 0,662$ pg/ml, $p = 0,003$) kao i statistički značajno smanjena koncentracija IL-4 ($2,083 \pm 0,283$ vs $1,693 \pm 0,299$ pg/ml, $p < 0,05$) i IFN-γ ($3,518 \pm 0,502$ vs $2,921 \pm 0,585$ pg/ml, $p < 0,05$). Takođe, koncentracija IL-6 je bila smanjena ($3,321 \pm 0,887$ vs $2,774 \pm 0,953$ pg/ml, $p > 0,05$). U grupi koja je tretirana sa 2 µg dnevno, koncentracija IL-4 i IL-6 je bila smanjena ali je statistička značajnost prisutna samo kod IL-17 ($3,248 \pm 1,303$ vs $2,797 \pm 1,214$ pg/ml, $p < 0,05$). Prisutan je i porast koncentracije IFN-γ ($3,257 \pm 0,938$ vs $3,526 \pm 0,716$ pg/ml, $p > 0,05$). U grupi koja je tretirana sa 3 µg dnevno, utvrđeno je, takođe, smanjenje koncentracije IL-4 i IL-6 i statistički značajno smanjenje koncentracije IL-17 ($4,030 \pm 0,324$ vs $2,725 \pm 0,706$ pg/ml, $p < 0,05$), dok se nivo IFN-γ nije značajno menjao ($3,277 \pm 1,165$ vs $3,269 \pm 0,716$ pg/ml, $p > 0,05$). Primenom Pirsonovog koeficijenta korelacije zaključeno je da nakon tromesečnog tretmana postoji visoka korelacija u grupi 1 µg između koncentracije IFN-γ i indeksa aktivnosti bolesti DAS28 ($2,921 \pm 0,585$ pg/ml vs $4,287 \pm 0,999$, $p = 0,706$) kao i korelacija između IL-17 i DAS28 u grupama 2 µg ($2,797 \pm 1,214$ pg/ml vs $4,471 \pm 1,063$, $p = 0,386$) i 3 µg ($2,725 \pm 1,706$ pg/ml vs $4,375 \pm 0,939$, $p = 0,428$).

Zaključak: Alfaalcidol, sintetski analog vitamina D, pokazao je značajno imunomodulatorno dejstvo sa specifičnom inhibicijom Th1-citokina dok je Th2 ćelijski odgovor bio pojačan, što korelira sa poboljšanjem kliničkog nalaza pacijenata nakon tromesečnog tretmana. Naši rezultati govore u prilog postojanja značajnog terapijskog potencijala alfaalcidolola u bolestima posredovanim T-ćelijskim odgovorom.

Literatura

1. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2009; 48: 210-212
2. Vojinovic J. Vitamin D receptor agonists' anti-inflammatory properties. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1317:47-56
3. Andjelkovic Z et al.. Disease modifying and immunoregulatory effects of high oral dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 59-62.

US 15.

INFLAMATORNE PROMENE NA ŠAKAMA MOGU BITI PREDIKTOR DIGITALNIH ULCERACIJA, AKTIVNOSTI BOLESTI I SMANJENOG FUNKCIJSKOG KAPACITETA U BOLESNIKA SA SISTEMSOM SKLEROZOM

B. Stamenković¹, A. Stanković¹, J. Nedović¹, S. Stojanović¹, V. Živković¹, S. Milenković¹, I. Aleksić¹, N. Dimić¹, N. Damjanov²

Klinika za reumatologiju Instituta Niška Banja, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu¹

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu²

Uvod: Zglobne promene su često prisutne i u značajnoj su negativnoj korelaciji sa kvalitetom života kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). Magnetna rezonancija (MR) je korisna metoda u detekciji i kvantifikaciji inflamatornih promena na šakama (koštani edem, sinovitis, erozije, tenosinovitis) u obolelih od SSc.

Cilj: istraživanja bio je da utvrdimo udruženost kliničkih karakteristika, laboratorijskih parametara i verovatnoće za nastanak inflamatornih promena na šakama u bolesnika sa sistemskom sklerozom.

Materijal i metod: Istraživanje je obuhvatilo 102 bolesnika sa SSc (prosečne starosti 53g.). Kontrastna, niskofrekventna MR dominantne šake (ručje i MCP2-5 zglobovi) je urađena svim bolesnicima sa SSc. Kod svih SSc bolesnika, takođe, analizirane su inflamatorne MR promene (koštani edem, erozije, sinovitis i tenosinovitis). Procenjene su i različite kliničke karakteristike (godine, pol, SSc subtip, trajanje bolesti-početak prvih ne Raynaud simptoma, Raynaud fenomen, artikularni ili periartikularni bol, otok zgloba, zglobne kontrakture, digitalne ulceracije, HAQ, akroosteoliza (standardnom PA radiografijom šaka i ručja), plućna fibroza (CT-om i testovima plućne funkcije), plućna hipertenzija (plućni arterijski pritisak >30mmHg u miru na Dopler ehokardiografiji), kao i laboratorijske analize (antinuklearna antitela-ANA, anti topoizomeraza antitela-AntiSc170, anti centromerna antitela-ACA, RF, CRP, CPK) i aktivnost bolesti (Valentinijevim indeksom)

Rezultati: Univarijantnom logističkom regresionom analizom, uzevši u obzir sve navedene kliničke i laboratorijske varijable, utvrđeno je da su MR inflamatorne promene na šakama bile udružene, kao i da je verovatnoća za nastanak ovih promena bila veća kod SSc bolesnika sa digitalnim ulceracijama (OR=4.687; 95%IP: 1,002-22,256; p<0,05), HAQ>1,5 (OR=8,226; 95%IP: 1,740-38,896; p<0,01) i većom aktivnošću bolesti (OR=3,132; 95%IP: 1,027-9,551; p<0,05).

Tabela 1. Procena povezanosti ispitivanih faktora i verovatnoće za pojavu inflamatornih promena kod bolesnika sa SSc, rezultati univarijantne regresione analize

Karakteristike SSc bolesnika	OR	95% CI for OR		p
Starost	1,024	0,982	1,069	0,271
Trajanje bolesti	1,061	0,963	1,168	0,233
Ženski pol	0,953	0,100	9,128	0,967
Trajanje bolesti >5 g.	1,143	0,372	3,511	0,816
Difuzna SSc	0,745	0,215	2,578	0,642
Raynaud fenomen	0,000	0,000	.	0,999
Digitalne ulceracije	4,687	1,002	22,256	0,049
HAQ > 1,5	8,226	1,740	38,896	0,008
Resorpcija distalne falange	3,488	0,727	16,732	0,118
Mišićna slabost	1,049	0,110	10,048	0,967
DLCO < 75%	1,971	0,566	6,867	0,286
FVC < 75%	1,130	0,277	4,616	0,864
sPAP>30mmHg	5,224	0,641	42,563	0,122
Pozitivna ANA	1,099	0,309	3,904	0,884
Pozitivna anti topo-1 At	4,000	0,485	32,984	0,198
Pozitivna ACA	0,447	0,143	1,398	0,166
↑ CPK	.	0,000	.	0,999
Pozitivan CRP	2,656	0,549	12,841	0,224
Pozitivan RF	.	0,000	.	0,999
Aktivna bolest	3,132	1,027	9,551	0,045

Zaključak: Inflamatorne promene na šakama (koštani edem, sinovitis, erozije, tenosinovitis) u SSc, utvrđene magnetnom rezonancijom, mogu biti prediktor za nastanak digitalnih ulceracija, aktivne bolesti i smanjenog funkcijskog kapaciteta u sistemske sklerozi. Regularni monitoring kliničkih karakteristika i organskog zahvatanja je neophodan za sve SSc bolesnike, naročito za one sa dokazanim inflamatornim promenama na MR šaka.

US 16.
LEČENJE GLIKOKORTIKOIDIMA I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA SU NEZAVISNI FAKTORI RIZIKA UDRUŽENI SA SMANJENJEM JAČINE GLOMERULSKE FILTRACIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

*Predrag Ostojić, Nataša Stojanovski, Nemanja Damjanov
Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

Uvod: Nezavisno od sklerodermne renalne krize, koja je retka, ali po život opasna komplikacija sistemske skleroze (SSc), mnogi bolesnici imaju blaže manifestacije oštećenja bubrega, koje su najverovatnije posledica smanjenog protoka krvi kroz bubrege i posledičnog smanjenja jačine glomerulske filtracije (JGF).

Cilj rada: da se utvrde faktori rizika udruženi sa smanjenom JGF kod bolesnika sa SSc.

Bolesnici i metode: u istraživanje je uključeno 73 bolesnika sa SSc (67 žena i 6 muškaraca), prosečne starosti 56.2 godine i prosečnog trajanja bolesti 6.7 godina. 50 (68.5%) bolesnika imalo je ograničenu SSc, a 23 (31.5%) difuzan oblik bolesti. Anticentromerna antitela (ACA) su bila pozitivna kod 27 (37%), a antitela na topoizomerazu-I (ATA) kod 34 (46.6%) bolesnika. JGF procenjena je izračunavanjem klirensa kreatinina (KKr) kod svih bolesnika. U odnosu na izračunatu vrednost KKr razlikujemo normalnu bubrežnu funkciju (≥90ml/min), blagu bubrežnu insuficijenciju (60-89ml/min), umerenu (40-59ml/min), tešku (15-39ml/min) i terminalnu bubrežnu slabost (<15ml/min). Ispitali smo učestalost i težinu bubrežne insuficijencije kod naših bolesnika sa SSc i procenili povezanost bubrežne slabosti sa starošću bolesnika, trajanjem i oblikom bolesti, ranije dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom (HTA) i lekovima koji mogu da utiču na bubrežnu funkciju (citostatici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kortikosteroidi, ACE-inhibitori, diuretici i blokatori kalcijuma-

vih kanala). U statističkoj obradi podataka korišćeni su Univarijantni generalizovani model (GLM), jednofaktorska ANOVA, Studentov T-test i Mann-Whitney test.

Rezultati: bubrežna slabost nađena je kod 56/73 (76.6%) bolesnika sa SSc, od toga blaga bubrežna insuficijencija kod 28/73 (38.4%), umerena kod 21/73 (28.8%), teška kod 5/43 (6.8%) i terminalna bubrežna insuficijencija kod 2/73 (2.7%) bolesnika. Nije utvrđeno da su starost bolesnika, trajanje bolesti, uzimanje citostatika ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova faktori rizika udruženi sa smanjenom JGF. Nasuprot tome, našli smo statistički značajnu udruženost primene glikokortikoida i bubrežne slabosti ($F=11.89$, $p=0.001$), kao i prethodno dijagnostikovane HTA i smanjenja JGF ($F=4.77$, $p=0.03$) kod naših bolesnika. JGF je bila statistički značajno niža ($F=4.88$, $p=0.008$) kod bolesnika sa SSc i HTA-lečenih ACE-inhibitorima (41.7ml/min) ili diureticima (53.5ml/min), u poređenju sa bolesnicima lečenih blokatorima kalcijumovih kanala (90.4ml/min).

Zaključak: lečenje glikokortikoidima i HTA su nezavisni faktori rizika udruženi sa smanjenjem JGF kod bolesnika sa SSc. U poređenju sa blokatorima kalcijumovih kanala, primena ACE-inhibitora ili diuretika u cilju lečenja HTA, udružena je sa nižom JGF.

US 17.

ULTRASONOGRAFSKA PROCENA PARENHIMSKE NEHOMOGENOSTI PLJUVAČNIH ŽLEZDA KOD BOLESNIKA SA SUSPEKTNIM PRIMARNIM SJOGRENOVIM SINDROMOM - STEPEN SLAGANJA NEZAVISNIH ISPITIVAČA

V. Milić¹, E.Naredo², J. Carlos Nieto², L. Carreño², J. Marinković-Erić³, N. Damjanov¹

¹ Institut za Reumatologiju, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Rheumatology, Hospital Severo Ochoa, Madrid, Spain

³ Institut za socijalnu medicinu i statistiku, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Uvod: Ultrasonografija (US) je korisna metoda u vizuelizaciji strukturnih promena pljuvačnih žlezda kod obolelih od primarnog Sjogrenovog sindroma (pSS). Na osnovu dosadašnjih ispitivanja stepen parenhimske nehomogenosti pljuvačnih žlezda je najrelevantnija US karakteristika sugestivna za pSS. Glavni nedostatak ove metode vizuelizacije je subjektivnost u tumačenju nalaza koja se prevazilazi studijama ispitivanja saglasnosti istraživača. Međutim, samo u 10 od 30 objavljenih respektabilnih istraživanja je ispitivan stepen slaganja ispitivača u proceni US-skih promena pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa pSS.

Cilj rada: Ispitivanje stepena slaganja 5 nezavisnih istraživača u 4-stepenoj US-skoj proceni parenhimske nehomogenosti pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa suspektnim pSS i zdravih osoba.

Bolesnici i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 24 osobe sa suspektnim Sjogrenovim sindromom (24 žene, god. starosti 50.2 ± 11.2 , raspon 22-74 god.) i 8 zdravih osoba (8 žena, god. starosti 48.6 ± 10.4 , raspon 23-62 god.). Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za učešće u istraživanju koje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za reumatologiju. U ispitivanju pljuvačnih žlezda je korišćena linearna sonda 4-13 MHz US aparata Esaote My Lab 70. Kod svakog ispitanika, obe parotidne i obe submandibularne pljuvačne žlezde (ukupno 128 žlezda) su pregledane US-ski nezavisno od 5 istraživača koji nisu imali uvida u kliničke nalaze. Korišćen je u 4-stepeni sistem gradiranja parenhimske nehomogenosti: *Stepen 0* – zrnast homogen parenhim izoehogen sa sa štitnom žlezdom; *Stepen 1* – blaga nehomogenost parenhima, odsustvo fokalnih hipo/anehogenih polja; *Stepen 2* – umerena heterogenost parenhima sa ili bez fokalnih hipo/anehogenih polja; *Stepen 3* – izražena nehomogenost parenhima bez ili sa fokalnim hipo/anehogenim poljima koji zauzimaju žlezdu u celini; Stepene 2 i 3 su smatrani patološkim. U obradi dobijenih podataka je korišćen SPSS verzija 16.0. U određivanju stepena saglasnosti ispitivača korišćena je *Kappa* statistika (% slaganja između ispitivača, određivanje 95% CI, weighted kappa 95%CI). Vrednosti κ -koeficijenta u određenom rasponu su određivale stepen slaganja između ispitivača: κ -koeficijent < 0.20 – loša saglasnost;

0.21-0.40 – zadovoljavajuća; 0.41–0.60 – umerena; 0.61–0.80 – dobra; 0.81–1.00 – odlična saglasnost.

Rezultati: U proceni parenhimske nehomogenosti stepen slaganja (multirater kappa agreement, 95% CI) istraživača za desnu parotidnu žlezdu je bio dobar 0.79 (raspon 0.68-0.87, $p=0.000$), sa procentom slaganja u rasponu od 59.3% do 84.3%. Stepenn slaganja istraživača za levu parotidnu žlezdu je bio odličan 0.810 (0.71-0.89, $p=0.000$), sa procentom slaganja u rasponu od 56.2% do 87.5%. Slično desnoj parotidnoj žlezdi, stepenn slaganja istraživača u proceni parenhimske nehomogenosti za levu i desnu submandibularnu žlezdu je bio dobar 0.71 (0.57-0.82, $p=0.000$) i 0.73 (0.60-0.84, $p=0.000$), sa procentom slaganja od 37.5 do 78.1 odnosno 40.6 do 84.3%.

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja ukazuju na dobar i odličan stepenn slaganja 5 nezavisnih istraživača u 4-stepenoj US-skoj proceni nehomogenosti pljuvačnih žlezda. Iz toga proizilazi da se ultrasonografija može smatrati pouzdanom metodom u evaluaciji pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa Sjogrenovim sindromom.

US 18.

POVEZANOST HIPERURIKEMIJE SA KARDIOVASKULARNIM DOGAĐAJIMA KOD PACIJENATA SA HIPERTENZIJOM I HIPERTROFIJOM LEVE KOMORE

Ivan Tasić, Vlado Skakić i Svetlana Kostić

Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja' i Niškoj banji

Uvod: O vezi između povišenih vrednosti mokraćne kiseline, kardiovaskularnih bolesti i smrti postoje podaci još iz XIX veka. Pokazana je veza između gihta, hipertenzije, gojaznosti i kardiovaskularnih bolesti.

Cilj rada: Cilj naše studije je da utvrdimo vezu između povišenih vrednosti mokraćne kiseline i kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore.

Materijal i metode: Pedeset jedan pacijent sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore (HLK) praćeni su 15 godina. Na početku studije kod svih pacijenata urađena je kompletna laboratorija sa procenom metaboličkog statusa a mokraćna kiselina je merena u serumu. Nijedan pacijent nije imao giht i nije pio lekove za sniženje mokraćne kiseline. Svim pacijentima nakon uključivanja u studiju urađen je klinički pregled, elektrokardiogram, ehokardiografski pregled srca, test opterećenja, Holter monitoring, meren je krvni pritisak (KP) u ambulant i 24h monitorinogom KP.

Rezultati: Pacijenti su na osnovu vrednosti mokraćne kiseline u serumu podeljeni u dve grupe. Prvu grupu činili su pacijenti sa vrednostima mokraćne kiseline $> 375 \mu\text{mol/l}$ (25 pacijenata prosečne starosti 53.9 godina, 17 muškaraca - 68%, indeks mase tela (IMT): 29.4 ± 3.1) a drugu $< 375 \mu\text{mol/l}$ (26 pacijenata prosečne starosti 57.1 godina 12 muškaraca - 46%, IMT: 27.2 ± 3.3). Pacijenti sa hiperurikemijom (I grupa) imali su veće prosečne vrednosti KP izmerene 24 h monitorinogom (24h: 151.6 ± 18.9 pr 142.7 ± 7.8 , $p < 0.04$; dan: 155.4 ± 19.1 pr 145.8 , $p < 0.03$; noć: 140.9 ± 20.4 pr 132.5 ± 11.2 , $p < 0.008$) i viši maksimalni KP na testu opterećenja (213.3 ± 20.3 pr 201.9 ± 23.2 mmHg; $p < 0.09$). Nije postajalo značajne razlike u indeksu mase leve komore određenoj ehokardiografskim merenjima (157.1 ± 76.8 prema 158.1 ± 25.5 g/m² ns). U toku petnaestogodišnjeg praćenja od pacijenata I grupe 8 pacijenata je umrlo (svi od kardiovaskularne - KV smrti) a još 7 pacijenata je imalo veliki KV događaj (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, hirušku revaskularizaciju srca ili perkutanu intervenciju sa ugradnjom stenta). Kod pacijenata II grupe umrlo je 5 ispitanika (3 od KV smrti) a 3 su imala veliki KV događaj. Ova razlika je na nivou statistički značajne razlike ($p=0.036$).

Zaključak: Petnaestogodišnje praćenje pacijenata sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore pokazalo je značajnu vezu hiperurikemije na početku ispitivanja sa vrednostima KP izmerenih 24h monitoringom i budućih kardiovaskularnih događaja.

POSTER PREZENTACIJE (P)

P 01.**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA U ODNOSU NA AKTIVNOST BOLESTI KOD BOLESNICA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM (SF 36 I BILAG 2004)***Snežana Stojković¹, Milenko Vrbavac², Roksanda Stojanović^{3,4}**¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, ²Opšta bolnica Loznica, ³Institut za reumatologiju Beograd, ⁴Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet*

Uvod: Short Form-36 (SF-36) je najčešće korišćen opšti instrument za procenu kvaliteta života (QoL), sa dokazima validnosti i pouzdanosti u hroničnim bolestima, pa i u sistemskom eritemskom lupusu (SLE).

Cilj rada: Proceniti kvalitet života obolelih od SLE u odnosu na aktivnost bolesti.

Materijal i metode: Studija preseka obuhvatila je 50 bolesnica sa SLE prosečne starosti $43,32 \pm 11,58$ godina lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu 2008/09 godine, sa trajanjem SLE prosečno 11 godina. Za procenu aktivnosti bolesti korišćen je BILAG 2004 index za svaki od 9 organskih sistema: konstitucionalni, mukokutani, neuropsihijatrijski, muskuloskeletni, kardiorespiratorni, gastrointestinalni, renalni, oftalmološki i hematološki sistem; izvršena je konverzija u numeričke ocene po nivoima: A=9/veoma aktivna bolest, B=3/umereno aktivna bolest, C=1/blaga, stabilna bolest, D=0/prethodno aktivna bolest i E=0/bez prethodne aktivnosti bolesti. Kvalitet života je procenjen opštim upitnikom SF-36, sa izračunavanjem ukupnog skora, kao i zbira fizičkog zdravlja (PSC) i zbira mentalnog zdravlja (MCS), sa vredostima od 0 (najgori) do 100 (najbolji) mogući kvalitet života.

Rezultati: Analizom rezultata SF-36 upitnika za 50 bolesnica u odnosu na organske sisteme, statistički značajna razlika je zabeležena u konstitucionalnom i neuropsihijatrijskom sistemu. Utvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima fizičkog zdravlja (PSC) u odnosu na aktivnost konstitucionalnog sistema (Kruskal-Wallis test, $\chi^2=15,000$, $p<0,05$), jer su bolesnice iz grupe D imale statistički značajno veći skor fizičkog zdravlja u odnosu na bolesnice iz grupe B ($U=13,0002$, $p=0,042$) i C ($U=24,5002$, $p=0,004$), a bolesnice iz grupe E značajno veći skor fizičkog zdravlja u odnosu na bolesnice iz grupe C ($U=42,0002$, $p=0,007$). Statistički značajna razlika u vrednostima mentalnog zdravlja (MCS) u odnosu na aktivnost neuropsihijatrijskog sistema (Kruskal-Wallis test, $\chi^2=11,121$, $p<0,05$) zabeležena je između B i E grupe ($U=45,0002$, $p=0,007$), gde bolesnice iz grupe E imaju statistički značajno veći ukupni zbir mentalnog zdravlja u odnosu na bolesnice iz grupe B.

Zaključak: Rezultati su potvrdili vrednost SF-36 indeksa, jer su bolje fizičko zdravlje imale bolesnice sa ili bez prethodno aktivne bolesti (grupe D i E) u konstitucionalnom sistemu, a bolje mentalno zdravlje bolesnice bez prethodno aktivne bolesti (grupa E) u neuropsihijatrijskom sistemu

P 02.**POZNE KOMPLIKACIJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA***Ljiljana Marković¹, Radmila Petrović²**¹Zdravstveni centar MUP-a Podgorica, ²Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Multisistemski karakter sistemskog eritemskog lupusa (SLE), zahvatanje vitalno važnih organa i nepredvidiv tok bolesti praćen pogoršanjima i remisijama nose mogućnost razvoja ireverzibilnih promjena pojedinih organa već u ranoj fazi bolesti, a naročito posle njenog višegodišnjeg trajanja. Produžen je životni vijek ovih bolesnika, ali uz pojavu novih komplikacija, koje mogu nastati kao posledica same bolesti, primjenjene terapije, komorbiditeta ili uzajamnog dejstva svih navedenih činilaca.

Cilj rada: Cilj ovog rada je bio da se: 1. utvrdi vrsta i učestalost poznih komplikacija SLE; 2. ispita njihov uticaj na ukupno zdravstveno stanje

Materijal i metode: Studijom presjeka obuhvaćeno je 50 pacijenata sa SLE, čija bolest traje deset i više godina. Svi bolesnici su obrađeni po jedinstvenoj metodologiji uz obaveznu standardnu kliničku i laboratorijsku obradu, sa dopunskim metodama vizualizacije i funkcionalnim ispitivanjem, prateći kliničku simptomatologiju multisistemske bolesti i moguće komplikacije. Oštećenje organa je određeno primjenom indeksa oštećenja (SLICC/ACR DI), a za procjenu ukupnog zdravstvenog stanja upotrebljen je upitnik SF 36. Statistička analiza je izvršena korišćenjem kompjuterskog paketa Statistica for Windows Version 14.

Rezultati: Prosječna starost bolesnica u vrijeme ispitivanja bila je $45,4 \pm 9,6$ godina, a prosječno trajanje bolesti $16,1 \pm 5,8$ godina. Na početku bolesti komorbidna stanja nađena su kod 34% bolesnica, a u vrijeme ispitivanja kod 70% ispitanica. Među poznim komplikacijama bolesti najveća je učestalost kardiovaskularnih (66%), zatim slijede muskuloskeletne (40%), endokrine (14%). Renalna insuficijencija je nađena kod 8% a malignitet kod 2% bolesnica. Od KV manifestacija najučestalija je arterijska hipertenzija (60%), infarkt miokarda 10%, digitalne gangrene 10% a CVI kod 6% ispitanica. Osteoporoza je nađena kod 34% bolesnica a od njih je 16% imalo osteoporotične frakture. Osteonekroza kuka je nađena kod 6% bolesnica. Dijabetes melitus je otkriven kod 12% bolesnica, a rana menopauza je bila rijetka (2%). Oštećenje organa procijenjeno indeksom SLICC/ACR Damage Index nađeno je kod 70% bolesnica. Ukupno zdravstveno stanje pacijentkinja mjereno skalom SF 36, pokazalo je prosječnu vrijednost od $37,0 \pm 10,0$ za fizičku komponentu i $39,4 \pm 12,8$ za mentalnu komponentu zdravlja. Dužina trajanja bolesti, a ne i starost bolesnica korelišu sa porastom komorbiditeta ($P=0,005$). Pojava osteoporoze je u korelaciji i sa starošću ($P=0,013$) i sa dužinom trajanja bolesti ($P=0,036$). Arterijska hipertenzija koreliše se prisustvom nefritisa ($P<0,001$), a infarkt miokarda, periferna arteriosklerotična bolest praćena ishemijskim lezijama i CVI pokazuju statistički visoko značajnu povezanost sa antifosfolipidnim sindromom ($P<0,001$). Starost bolesnica i prisustvo osteoporotičnih fraktura značajno korelišu sa padom fizičke komponente kvaliteta života ($P=0,053$ odnosno $0,033$) a prisustvo CNS manifestacija i dužina primjene glukokortikoidne terapije korelišu sa padom mentalne komponente ($p=0,036$ odnosno $p=0,012$) zdravstvenog stanja bolesnica.

Zaključak: Kod bolesnika sa dugotrajnim tokom bolesti nužne su kontrole i pažljivo odmjerenje terapije, kako bi se spriječile egzacerbacije bolesti, prevenirale i po potrebi liječile pozne komplikacije i ukupni komorbiditet, koji remete kvalitet života ovih bolesnika. Preventivne strategije zahtijevaju posebno kontrolu tradicionalnih i bolest specifičnih faktora rizika za kardiovaskularni morbiditet, osteoporozu i osteoporotične frakture.

P03.

KLINIČKE KARAKTERISTIKE 7 BOLESNIKA SA JO-1 SINDROMOM

– naše iskustvo

K. Božić, M. Petronijević, B. Knežević, B. Glišić, D. Stefanović.

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd.

Uvod: Antisintetaza sindrom (ASS) se karakteriše polimiositisom ili dermatomiositisom (PM/DM) udruženim sa antisintetaza antitelima, febrilnošću, Raunaud-ovim sindromom, rukama mehaničara, poliartritisom i intersticijskom bolesti pluća (IBP). Anti-Jo1 (anti-histidyl-t-RNA) je najčešće iz grupe antisintetaza antitela. Prema literaturnim podacima je analizirano mali broj serija bolesnika sa Jo-1 sindromom.

Cilj rada: je analiza kliničkog toka bolesti kod bolesnika sa Jo-1 sindromom.

Materijal i metode: Restrospektivna analiza 7 bolesnika (3M, 4Ž), prosečne starosti 46.g. prosečnog trajanja bolesti 4 g., prosečnog vremena do dijagnoze 13 meseci, koji su lečeni u periodu januar 2004.- januar 2014.g. Svi bolesnici su ispunjavali definitivne ili verovatne Bohan i Petersove kriterijume za PM/DPM. Kod svih su određivana ANA i Jo-1 antitela metodom indirektnu imu-

nofluorescencije na Hep-2 ćelijama, potom potvrdnim ELISA testom. IBP je procenjavana prema testovima plućne funkcije (PFT) i multi-slajsnom kompjuterizovanom tomografijom. Tok miositisa je definisan kao monocikličan, hroničan i/ili hronični recidivirajući uz terapiju. Analizirane su dostupne PFT sa početka i tokom daljeg praćenja bolesnika. Pogoršanje PFT je definisano kao <10%, stabilno održavanje $\pm 10\%$ u odn. na bazalne vrednosti u FVC, difuziji i koeficijentu difuzije za ugljen monoksid.

Rezultati: Period praćena bolesnika je bio 2-120 meseci. Glavne kliničke karakteristike su bile: febrilnost (n=4), Raunaudov sindrom (n=3), šake mehaničara (n = 3), poliartritis (n=7), disfagija (n =2), postepena dispnea (n=6), znaci akutne parcijalne respiratorne insuficijencije (n=1). Kod 4/7 bolesnika su se artritis i miositis ispoljili sumultano, a kod 2/7 artritis i respiratorni simptomi su se ispoljili pre miositisa. Svi bolesnici su imali Jo-1 antitela. Indukciona terapija je bila visokim dozama glukokortikoida (1mg/kg/tt), a kod jednog bolesnika pulsne doze. Kao kortikosparring su primenjeni različiti imunomodulatori (metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid). Na poslednjoj kontroli su 5/7 bolesnika bili u remisiji od kojih 2 sa monocikličnim i 3 sa hroničnim recidivirajućim tokom. Hroničan tok je imalo 2 bolesnika. Pogoršanje IBP je imalo 4/7 bolesnika. Kod jednog bolesnika je dijagnostikovano karcinom pluća nakon 10 godina.

Zaključak: Bolesnici sa artritisom, febrilnošću i intersticijskom bolesti pluća, a bez miositisa na početku bolesti mogu u kasnijem toku da ispolje sve znake Jo-1 sindroma. Terapija glukokortikoidima i imunomodulatorima je efikasna za miositis, artritis i kožne promene, ali je manje efikasna na intersticijsku bolest pluća.

P 04.

PULMONALNA HIPERTENZIJA U AUTOIMUNIM REUMATOLOŠKIM BOLESTIMA – prikaz slučaja

Dejan Čelić^{1,3}, Tatjana Ilić^{1,3}, Jovan Matijašević^{2,3}, Uroš Batranović², Biljana Milić^{1,3}

Milica Popović^{1,3}, Igor Mitić^{1,3}

¹Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

²Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

³Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Pulmonalna arterijska hipertenzija (PAH) se javlja kao deo autoimunih reumatoloških bolesti (AIRB) u 0.5-15% bolesnika. Predstavlja jedan od vodećih uzroka smrti kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SS) i mešovitom bolešću vezivnog tkiva (MCTD). Dijagnoza PAH je često odložena što pogoršava prognozu ovih bolesnika. Stoga je potrebno misliti na mogućnost njenog postojanja te uraditi sve neophodne testove kako bi je na vreme dijagnostikovali i na vreme započeli adekvatno lečenje ovih bolesnika.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa PAH udruženom sa AIRB na terapiji inhibitorom fosfodiesteraze (Sildenafil)

Materijal i metode: Obradeni su podaci iz dokumentacije bolesnika koja je vođena tokom hospitalizacija ili tokom ambulantnih periodičnih kontrola koje su sprovedene na Institutu za plućne bolesti Vojvodine i Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju KC Vojvodine

Rezultati: Obradeni su podaci četiri bolesnika sa PAH koji se kontrolišu u našoj ustanovi. Osnovne bolesti bolesnika su SS u dva slučaja, MCTD u jednom slučaju i sistemski eritemski lupus (SLE) u jednom slučaju. Dijagnoza PAH postavljena je nakon kompletnog ispitivanja koje je obuhvatalo anamnezu i fizikalni pregled, ehokardiografski pregled, a zatim i kateterizaciju 'desnog srca' sa invazivnim merenjem pulmonalnog arterijskog pritiska. U momentu postavljanja dijagnoze PAH jedna bolesnica je bila u funkcionalnoj klasi NYHA IV, dva bolesnika su bila u funkcionalnoj klasi NYHA III, a jedna bolesnica u klasi NYHA II. Po postavljanju dijagnoze PAH započeta je terapija sildenafilom.

filom uz primenu oralne antikoagulantne terapije. Nakon praćenja bolesnika i periodičnih kontrola zapaža se poboljšanje ehokardiografskih parametara, poboljšanje šestominutnog testa hodanja kao i poboljšanje funkcionalnog statusa kod svih bolesnika, osim kod bolesnice sa funkcionalnom klasom NYHA IV na početku lečenja. Odgovor na terapiju Sildenafilom se javio unutar nekoliko meseci nakon započinjanja lečenja kod bolesnika kod kojih je verifikovano poboljšanje praćenih parametara
Zaključak: Pravovremena terapija specifičnim inhibitorom fosfodiesteraze može dovesti do funkcionalnog poboljšanja kod bolesnika sa PAH

P 05.

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM- prikaz slučaja

Ljiljana Tadić, J. Stanojković, O. Milosavljević:

Odeljenje za unutrašnje bolesti- Vojna bolnica Niš

Uvod: Antifosfolipidni sindrom- Hughesov sindrom (AFLS) je autoimuni poremećaj koji se karakteriše arterijskom ili venskom trombozom, rekurentnim gubicima ploda u prvom trimestru trudnoće, kao i nizom dodatnih kliničkih manifestacija. Druga definicija uključuje i postojanje trombocitopenije, pa antifosfolipidni sindrom definiše kao: prisustvo antifosfolipidnih antitela- APA udruženih sa pojavom arteriovenskih tromboza, ponavljanim spontanim pobačajima i trombocitopenijom. Karakteriše se hiperkoagulabilnošću krvi. Može se javiti kao samostalno obolenje -ranije nazivan primarnim AFLS ili u okviru drugih bolesti: sistemske bolesti veziva, limfoproliferativne bolesti, maligniteti- ranije nazivan sekundarnim AFLS. Prisustvo antifosfolipidnih antitela u krvi je kardinalna karakteristika antifosfolipidnog sindroma.

Cilj rada: Ukazati na značaj ranog dijagnostikovanja AFLS, kao i prepoznavanje visokorizičnih bolesnika kod kojih se odgovarajućim terapijskim merama mogu sprečiti komplikacije ili manifestacije AFLS.

Prikaz slučaja

Rezultati: Prikazan je slučaj bolesnika muškog pola, dobi 36 godina, bez prethodnih komorbiditeta i negativnih životnih navika. Na pregled internisti upućen je od strane oftalmologa zbog verifikovane trombocitopenije lakšeg stepena, u toku hospitalizacije na Odeljenju oftalmologije, zbog iznenadnog slabljenja vida na desnom oku. Oftalmološkim ispitivanjem dokazana je tromboza retinalne vene, kao i gubitak vida na desnom oku 50%. Pojava spontane tromboze udružene sa trombocitopenijom ukazivala je na potrebu imunološke obrade i sagledavanja bolesnika. U laboratorijskim analizama: pozitivan LAC, a ANA, ACLA, APA, protein C i protein S u referentnim granicama. Ostali parametri u krvnoj slici, kao i biohemijski parametri: u referentnim granicama. Ordinirana je terapija acetyl-salicilnom kiselinom u dozi od 100 mg dnevno. Kako se trombocitopenija ranga 90-105 x 10⁹ održavala i dalje, dodatnim hematološkim ispitivanjem detektovan je polimorfizam gena za faktore koagulacije i heterozigotna forma MTHFR. Na osnovu kliničke slike i učinjenih ispitivanja, zaključeno je da su zadovoljeni kriterijumi za primarni AFLS. Započeta je oralna antikoagulantna terapija. Uz zadovoljavajuće vrednosti INR, pacijent je bez tegoba i de novo verifikovanih arteriovenskih trombotičnih događaja.

Zaključak: Bolesnici sa spontanom trombozom vena ili neobjašnjenom arterijskom trombozom mlađi od 50 godina spadaju u grupu bolesnika sa visokom sumnjom na postojanje APLS koje treba obavezno testirati na prisustvo LAC i APA., a radi pravovremenog dijagnostikovanja, otpočinjanja terapije i prevencije novih arteriovenskih tromboza

P 06.**TRANSVERZALNI MIJELITIS KAO KOMPLIKACIJA PRIMARNOG SJÖGRENVOG SINDROMA***Milica Popović, Tatjana Ilić, Dejan Ćelić, Biljana Milić, Igor Mitić**Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad*

Uvod: Primarni Sjögrenov sindrom je hronično autoimuno oboljenje u kome su patološkim procesom prevashodno zahvaćene egzokrine žlezde, što se klinički manifestuje suvoćom usta i očiju. Osim toga, mogu se javiti i sistemske, ekstraplandularne, manifestacije bolesti, uključujući i zahvatanje perifernog i centralnog nervnog sistema. Periferne neuropatije javljaju se kod 10%-35% obolelih od primarnog Sjögrenovog sindroma, dok je zahvatanje centralnog nervnog sistema još ređe i može biti lokalizovano i difuzno. Lokalizovane lezije manifestuju se kao optička neuropatija, hemipareza, transversalni mijelitis i distonija, dok difuzno zahvatanje centralnog nervnog sistema dovodi do encefalopatije i demencije. Transverzalni mijelitis je retko oboljenje koje zahvata čitavu debljinu kičmene moždine i čija je incidencija u opštoj populaciji oko 1,34 na milion, a procene su da se kod obolelih od Sjögrenovog sindroma javlja u 1% slučajeva.

Cilj rada: Prikazati slučaj bolesnice obolele od primarnog Sjögrenovog sindroma u okviru koga se javio transversalni mijelitis.

Materijal i metode: Bolesnica NS, rođena 1965. godine, kojoj je, na osnovu Evropskih Klasifikacionih Kriterijuma, dijagnoza primarnog Sjögrenovog sindroma postavljena u julu 2013. godine. Zbog pogoršanja opšteg stanja i razvoja naglo nastale spastične kvadripareze, sprovedena su relevantna ispitivanja, uključujući i elektromiografiju, kompjuterizovanu tomografiju mozga i magnetnu rezonancu endokranijuma i cervikalne kičme. Načinjenim pregledima registruje se promene na nivou C1-C5 cervikalne medule, ukupnog kranio-kaudalnog dijametra 9,5cm. U centralnom delu promene uočavaju se zone diskretnog, mrljastog, postkontrastnog pojačanja intenziteta signala koje delom zahvataju posteriolateralni aspekt, a delom skoro celu cirkumferenciju kičmene moždine, dovodeći do minimalne ekspaniranost medule. U perifokalnoj zoni prisutan je edem. Navedene promene imaju inflamatorno-imunološke karakteristike, te je postavljena dijagnoza transversalnog mijelitisa.

Rezultati: Po postavljanju dijagnoze, započeto je lečenje pulsnim dozama kortikosteroida, Ciklofosfamidskim pulsevima i plazmaferezom u dva navrata. Bolesnica je do sada dobila sedam Ciklofosfamidskih pulseva, uz postepeno smanjenje doze kortikosteroida. U lečenje su uključeni i fizijatri sa Klinike za rehabilitaciju, KcVojvodine. Na primenjenu terapiju dolazi do postepenog subjektivnog i objektivnog poboljšanja stanja bolesnice, tako da je ona danas sposobna da hoda samostalno.

Zaključak: Transverzalni mijelitis je veoma retka komplikacija primarnog Sjögrenovog sindroma. Bolest nastaje naglo i može biti održena sa visokim mortalitetom. Rano postavljanje dijagnoze i lečenje kombinacijom plazmafereze, pulsevima kortikosteroida i Ciklofosfamida ključni su za postizanje povoljnog ishoda lečenja.

P 07.

POLYMIOSITIS

Veroslava Pajić

Dom zdravlja Lučani

Uvod: Polimiozitis je zapaljensko oboljenje mišića nepoznatog uzroka. Simetrična slabost i bolovi u proksimalnim mišićima ekstremiteta, slabost vratne muskulature i mišića ždrela glavne su kliničke odlike, ali mogu se javiti i mnoge druge sistemske manifestacije bolesti kao odraz zahvatavanja visceralnih organa: febrilnost, gubitak telesne mase, poliartritis, Raynaudov fenomen, poliserozitis, pneumonitis, ređe oboljenje srca, bubrega i drugo.

Cilj rada: Prikazati pacijentkinju obolelu od polimiozitisa

Materijal i metode: Rađeno je kliničko i laboratorijsko ispitivanje.

Rezultati: Pacijentkinja stara 64 godine, javila se reumatologu zbog bolova u predelu ramena i karlice uz izraženu slabost karlične i ramene muskulature. Kasnije se javlja difuzan otok na gornjim ekstremitetima, otežano hoda, ne može da ustane iz čučućeg položaja i povremeno ima subfebrilne temperature. Hospitalizovana je u ZC CČačak gde je na osnovu detaljnog ispitivanja i nalaza visokih vrednosti CK-5303, LDH-758 postavljena dijagnoza polimiozitisa uz isključenje maligne i bolesti štitne žlezde i započeto lečenje kortikosteroidima 60 mg dnevno. Radi daljeg lečenja upućena je na RI.

Lična anamneza: Negira alergiju na lekove, sunce, hranu, hladnoću i nema otežano gutanje. Leči se od hipertenzije, šećerne bolesti i angine pectoris. Pacijentkinja je svesna, orjentisana, afebrilna, eupnoična, gojazna po opštem tipu. Koža i vidljive sluznice normalno prebojene. Grudni koš cilindričan, respiratorno pokretan, na plućima normalan disajni šum bez propratnog nalaza. Na srcu akcija ritmična, tonovi jasni, sistolni šum nad aortnim ušćem. TA 140/80 mmHg. Ekg-Sinusni ritam sa povremenim ekstrasistolama. Abdomen- b.o.

Reumatološki status: Bolni i ograničeni pokreti u ramenima, GMS ruku oslabljena, teško ustaje sa niže podloge i iz čučućeg položaja. EMNG ukazuje na zapaljensko oboljenje mišića. Kapilaroskopija-Izgled kapilara ruba nokatne ploče kao i osobine protoka su u granicama normale. Manuelni mišićni test- Mišićna snaga proksimalne muskulature od 3- do 4, normalna mišićna snaga distalne muskulature.

Laboratorijske analiza : Se-10...8, CRP-1,79...0,85, Hgb-107...115, Le-8,9...9,8, PLT- 332...229, Glukoza-5,6...6,8, Kreatinin-75...66, AST-49...48, ALT-65...40, GGT-53, CK-5203...393...143...81, LDH-788...531...448, Ukupni proteini-63,6...63,3, Albumini-34,3...35,3, Holesterol-6,04, Trigliceridi-0,75, K-4,4...4,2, Dijureza-1550ml, Kreatinin u urinu-5,6, Klirens kreatinina-0,86, Proteinurija-0,003 gram po litru, Urin-b.o. ANA-homogeni titar 1: 640, ANTI DNK at-0,1, C3-1,59, C4-0,32, anti RNP at-negativna, anti Jo1 at-negativna, Anti RO antitela-0,3, cANCA-negativna. Započeto je lečenje sa 60 mg kortikosteroida dnevno, azatim jedoza kortikosteroida korigovanana Pronizon 20mg 1+1+0 još tri nedelje, azatim 1+1/2+0 još 3 nedelje uz Movalis 15mg po potrebi i Vigantol 20 kapi nedeljno. Lečenje je nastavljeno Pronizonom 20mg 1+1/4+0 još 7 dana, azatim smanjen na 20mg dnevno pronisona i uveden je Imuran 50mg 2x dnevno. Zaključak: Postavljena je dijagnoza polimiozitisa na osnovu objektivne slabosti ramene i karlične muskulature, povišenih vrednosti mišićnih enzima i EMNG nalaza.

P 08.**POJAVA MALT LIMFOMA U SEKUNDARNOM SJOGRENOVOM SINDROMU****- prikaz bolesnika**

*Marina Maksimović, Biljana Erdeljan, Milijanka Lazarević,
Specijalna bolnica za reumatske bolesti u Novom Sadu*

Uvod: Sjogrenov sindrom je hronično sistemsko autoimuno oboljenje koje prvenstveno zahvata egzokrine žlezde- suzne i pljuvačne i manifestuje se suvoćom usta (kserostomija) i suvoćom očiju (kseroftalmija). Nakon reumatoidnog artritisa, to je druga po učestalosti autoimuna reumatska bolest 0,1- 0,6%. 1/3 bolesnika ima sistemske manifestacije bolesti. Oboleli od Sjogrenovog sindroma imaju 16-18 puta veći rizik od pojave Non-Hodgkin limfoma. 5% bolesnika razvije MALT limfom parotidnih žlezda. Uzroci su hronična antigenska stimulacija, inhibicija apoptoze, aktivacija citokina i pojava onkogenih događaja.

Cilj rada: je da se prikaže slučaj bolesnice obolele od reumatoidnog artritisa i sekundarnog Sjogrenovog sindroma kod koje je tok bolesti komplikovan pojavom MALT limfoma u parotidnim žlezdama.

Materijal i metode: analiza kliničkih manifestacija, laboratorijskih i imunoloških parametara, radioloških ispitivanja

Rezultati: Kod bolesnice O. B. je u 42. godini života decembra 2012. godine tokom hospitalizacije u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti postavljena dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa na osnovu ACR/EULAR 2010. kriterijuma (9/10). Tada je bila prisutna višesatna jutarnja ukočenost, suvoća očiju i usta, simetrični otok perifernih zglobova, imunoserologija (pozitivnih RF, antiCCP antitela, anti Ro/SSA pozitivna, anti La/SSB pozitivna), povišeni reaktanti akutne faze (SE 47, CRP 25) i uznapredovale erozivno-destruktivne promene šaka i stopala na radiografijama. Tegobe u vidu bola i otoka zglobova su se javile tri godine pre postavljanja dijagnoze. Tokom hospitalizacije započeto je lečenje lekovima koji modifikuju tok bolesti (Metotreksat 12.5 mg i niskim dozama glikokortikoida). Na narednim kontrolama zbog toga što nije postignuta remisija bolesti povećavana je doza Metotreksata do 17.5 mg. Međutim, zbog gastrointestinalnih smetnji i višestrukog skoka transaminaza doza Metotreksata je smanjena na 10mg, a dodat je Salazopyrin 2g. Sve vreme je primala niske doze glikokortikoida. Februara 2014. godine bolesnica je osetila bezbolni otok desne parotidne žlezde, pogoršanje suvoće usta. Na UZ parotidne regije uočen je čvor 25mm bezbolan, mobilan, koji bi mogao odgovarati adenomu. Potom je bolesnica upućena maksilofacijelnom hirurgu, urađena je ekstirpacija desne parotidne žlezde i tkivo poslato na patohistološku analizu. Utvrđeno je da se radi o MALT limfomu. Bolesnica je poslata onkologu gde se planira lečenje Rituksimabom i hemioterapijom prema CHOP protokolu.

Zaključak: Kako primarni tako i sekundarni Sjogrenov sindrom predstavlja rizik za razvoj limfoproliferativnih bolesti zbog toga svaki otok pljuvačnih žlezda treba shvatiti ozbiljno. Sa otkrićem bioloških lekova posebno rituksimaba otvara se era lečenja i limfoma koji se javljaju kao komplikacija Sjogrenovog sindroma. Potrebna su dodatna istraživanja na većem broju bolesnika koja bi potvrdila efikasnost i bezbednost ovakvog lečenja, kao i da li upotreba ovog biološkog leka može eventualno sprečiti pojavu limfoma kod ovakvih bolesnika.

P 09.

EFIKASNOST VAKCINACIJE PROTIV GRIPAU BOLESNIKA SA AUTOIMUNIM REUMATSKIM OBOLJENJIMA

Stojanović L, Milanović M, Đoković A*

Klinika za internu medicinu KBC "Bežanijska Kosa", Beograd

Uvod: Bolesnici sa autoimunim reumatskim bolestima su pod većim rizikom od razvoja različitih infekcija u odnosu na zdravu populaciju.

Cilj: Da se utvrdi zaštitna uloga vakcine protiv gripa putem određivanja povezanosti pojave respiratornih infekcija i humoralnog odgovora na virus influence A (H1N1) u bolesnika sa autoimunim reumatskim oboljenjima.

Bolesnici i metode: Ovom studijom obuhvaćeno je 30 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL), 37 sa reumatoidnim artritismom (RA) i 32 bolesnika sa Sjogrenovim sindromom (SjS). Tokom novembra 2010. godine 46 bolesnika sa autoimunim reumatskim oboljenjem u stabilnom stanju je vakcinisano inaktivisanom trivalentnom split vakcinom (15 μ g HA A/California/7/2009 (H1N1), 15 μ g HA A/Pert/16/2009 (H3N2) i 15 μ g / HA B Brisbane / 60/2008) dok 52 pacijenta nisu prihvatila vakcinaciju. U narednih šest meseci praćeni su parametri aktivnosti osnovne bolesti (od momenta vakcinacije do aprila 2011. godine) kao i titar antitela protiv virusa influenze A H1N1. Za detekciju antitela korišćen je test inhibicije hemaglutinacije (u skladu sa metodama Centra za kontrolu bolesti i prevenciju) sa antigenom A/California/7/2009 influenza virusa (H1N1), i ćurećim eritrocitima. Vrednost seroprotektivnog titra (ST) definisana je kao ≥ 32 . Takođe je analiziran značaj predisponirajućih faktora za pojavu influenze (prethodne respiratorne infekcije, vakcinacija u poslednjih 5 godina).

Rezultati: Incidenca virusnih i bakterijskih infekcija (prevashodnogripa) u grupi vakcinisanih bolesnika je bilaznačajno niža u poređenju s grupom nevakcinisanih. Pojava gripa je bila značajno povezana sa postojanjem prethodnih respiratornih infekcija ($p=0.001$). Srednji titar antitela je bio najviši u SLE bolesnika i značajno veći u grupi vakcinisanih bolesnika ($p=0.018$). Srednji titar antitela je bio značajno povezan sa poslednjom vakcinacijom u svih bolesnika ($p=0.001$) ali se ova povezanost gubila kada su se uklonili efekti poslednje vakcinacije ($p=0.227$). Slični rezultati dobijeni su u grupi SLE bolesnika dok u RA i SjS razlika nije bila značajna. Nivoi ST za sve vakcinisane pacijente (84.17) su bili značajno veći u grupi vakcinisanih bolesnika (8.80) ($p=0.008$) i značajno povezani sa poslednjom vakcinacijom kod svih bolesnika i u SLE grupi ($p=0.012$, $p=0.039$ respektivno). Najviše vrednosti zabeležene su kod vakcinisanih SLE bolesnika (141.05) i bile su značajno veće u poređenju sa vrednostima u grupi nevakcinisanih bolesnika ($p=0.002$). Stopa seroprotekcije je iznosila 48% za sve vakcinisane bolesnike u odnosu na 15% u grupi nevakcinisanih ($p=0.014$) i bila je najviša kod SLE bolesnika (53%) ($p=0.049$). U RA i SjS grupama ove razlike nisu bile značajne. Nije bilo statistički značajne razlike između ove tri grupe bolesnika kada je reč o srednjem nivou titra antitela ($p=0.418$). Prethodne respiratorne infekcije (bronhitis, pneumonija) su značajno povećavale rizik od pojave gripa u ovoj grupi bolesnika..

Zaključak: Nezavisno od postojeće razlike u nivou titra antitela, pokazali smo da je klinička efikasnost vakcinacije protiv gripa u bolesnika sa autoimunim reumatskim bolestima značajna i to ne samo u smislu zaštite od pojave gripa već i sekundarnih bakterijskih infekcija. Prethodne vakcinacije nisu bitno uticale na seroprotektivni nivo A H1 N1 antitela

P 10.**UDRUŽENOST NISKOG NIVOVA POLNIH HORMONA I PRISUSTVA AUTOIMUNIH ANTITELA KOD ŽENA SA PRVEVREMENOM INSUFICIJENCIJOM OVARIJUMA (POI) I AUTOIMUNIM BOLESTIMA (AID)***B. Barać¹, Vujović S², Barać M², Ivanišević³**¹Institut za reumatologiju, ²Beograd, Klinika za endokrinologiju KCS, ³Institut za ginekologiju i akušerstvo KCS, Beograd*

Uvod: Značajna razlika u prisustvu autoimunih bolesti u polovima nakon 35 godine života dovodi se u vezu sa uticajem polnih steroida na imuni sistem. U brojnim studijama opsiana je udruženost prisustva autoimunih bolesti I preveremene insuficijencije ovarijuma (POI). Od faktora koji dovode do nastanak POI-a u 2.5% slučajeva navode se hromozmski poremećaji , u 45% slučajeva imunološki poremećaj, a čak u 52% prevremena insuficijencija ovarijuma je idopatske etiologije.

Cilj: Utvrditi udruženost niskih nivoa polnbih steroida I prisustva autoimunih antitela ksaod žena sa prevremenom insuficijencijom ovarijuma i udruženim autoimunim bolestima

Metode: Uključeno je 180 bolesnica sa idiopatskom POI-a i dijagnostičkim kriterijumima : FSH>40IU, E2<50 pmol/l, spontani nastanak menopauze pre 40. god . Bolesnice sa POI-om usled: adnexectomije, zračenja, poremećaja kariotipa ..., isključene su iz studije. Bolesnice su podeljene u II grupe. I grupa 82 ispitanice sa prisustvom + makar jednog od navedenih autoimunih At (antimikrozomalna, antitireoglobulinska, antiparijetalna, anti DNA, antinuklearna, antimitohondrijalna, antifosfolipidna, antineutrofilna, antikardiopirinska i antiovarijumska), (POI At +) i II grupa 98 bolesnica gde navedena At nisu dokazana, POF At -. Obe grupe su homogene po godinama starosti, BMI, vremenu nastanka menarhe, poslednje menstruacije kao i dužini trajanja perioda anovulacije . Bolesnicama je izvadjena krv za hormonske snalize: FSH, LH, E2, T, DHEAS, SHBG, TSH, T4, P, PTH I ACTH.

Rezultati: Prisustvo AI bolesti : POF At + grupi/POF At = 46%/6% p<0.05

POF At +: Hashimoto tiroiditis 38%, SLE 5%, RA 4%, Sjogrenov sy 4%, M. Adissoni 2.5%, a AFS 1%
POF At -: Glutenska enteropatija 3% , Hashimoto tireoiditis 2%, M. Adissoni I Ulcerozni colitis 1%.

Vrednosti E2 POF At -/POF At+: 35,3±85.3/ 19,2±34,7 pmol/l, (p=0.22).

Vrednosti estosterona POF At-/POF At : 2.34±11.21/0.63±0.94 nmol/l, (p<0.05)

Visoko statisticki znacajno vise vrednosti TSH u POF At +: 2.3±3.9/0.6±0.9 IU/l respectively (p<0.001).

Vrednosti progesterona su bile statisticki znacajno vise u POF At+: 12.8±90.4/2.6±8.3 (p<0.05)

Za :FSH, LH, PTH, T4, PRL, SHBG I DHEAS nije nadjena statisticki znacajna razlika medju grupama

Zaključak: AID sub dokazane u sttistički značajno većem procentru u POI Ab(+) grupi bolesnica. Niži nivo E2, i statistički značajno niži nivo testosterona u POI Ab(+) grupi, potvrđuje udruženost niskog nivoa polnih hormona I prisustva AID u POI Ab(+) grupi.

Istrazivanje At na specifična tkiva i korekcija nivoa polnih steroida doprinose ranoj i pouzdanoj dijagnostici AI bolesti jajnika ,kao I izboru bolesnica koje mogu imati koristi od imuno modulatorne terapije, a sve u cilju obnavljanja funkcije jajnika i eventualne prevencije nastanaka i razvoja drugih autoimunih bolesti

P 11.

UTICAJ AKTIVNOSTI BOLESTI NA ZAMOR KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Jovanović J.¹, Božilov S.¹, Stojanović S.¹, Jovanović V.², Skakić V.¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”; ²Klinika za ortopediju i traumatologiju, KC Niš

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je je hronična, inflamatorna bolest vezivnog tkiva, nedovoljno poznate etiologije, koju karakteriše simetrična inflamacija sinovijalnih zglobova. Bolesnici sa RA u značajnoj meri pored bola, prijavljuju zamor kao ključni problem. Ispitivanje zamora pomoću brojnih upitnika i skala, kao i povezanost zamora sa bolom, aktivnoću bolesti, funkcijskom sposobnošću i kvalitetom života predmet je brojnih istraživanja.

Cilj rada: Ispitati uticaj aktivnosti bolesti na zamor kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Materijal i metode: Prospektivnim ispitivanjem obuhvaćen je 101 bolesnik sa RA uz poštovanje ACR/EULAR kriterijuma, metodom slučajnog uzorka ambulantno i stacionarno lečenih bolesnika na odeljenju „E” specijalizovane rehabilitacije u Institutu Niška Banja. Prosečna starost ispitanika bila je 59.98 ± 10.14 godina, a prosečno trajanje bolesti bilo je 11.04 ± 8.51 godinu. Zamor je predstavljen vizuelnom analognom skalom zamora (VASZ), skalom za procenu zamora (FFS) i skalom intenziteta zamora (FSS) a procenjivan je u odnosu na aktivnost bolesti koja je predstavljena indeksom DAS28SE. Poređenje numeričkih varijabli raspoređenih po tipu normalnosti vršeno je ANOVA testom. Statistička signifikantnost je na nivou < 0.05 .

Rezultati: Prosečna vrednost intenziteta zamora procenjenog skalom VASZ u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti iznosila je 68.31 (16.81), i bila statistički značajno viša u odnosu na vrednost bolesnika sa umerenom aktivnošću 43.67 (21.43), $p < 0.001$ i u odnosu na vrednost bolesnika sa niskom aktivnošću bolesti 13.80 (6.94), $p < 0.001$. Intenzitet zamora statistički je značajno viši kod bolesnika sa umerenom aktivnošću u odnosu na bolesnike sa niskom aktivnošću bolesti, $p < 0.001$. Prosečna vrednost zamora procenjenog upitnikom FFS u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti iznosila je 20.64 (9.25), i bila statistički značajno lošija u odnosu na vrednost bolesnika sa umerenom aktivnošću 28.24 (9.97), $p < 0.001$ i u odnosu na vrednost bolesnika sa niskom aktivnošću bolesti 41.20 (3.89), $p < 0.001$. Zamor predstavljen FFS skalom statistički je značajno izraženiji kod bolesnika sa umerenom aktivnošću u odnosu na bolesnike sa niskom aktivnošću bolesti, $p < 0.001$. Prosečna vrednost zamora procenjenog upitnikom FSS u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti, bila je statistički značajno lošija 4.91(1.57), u odnosu na vrednost bolesnika sa umerenom aktivnošću 3.16 (1.52), $p < 0.001$ i u odnosu na vrednost bolesnika sa niskom aktivnošću bolesti 1.44 (0.32), $p < 0.001$.

Zaključak: Dobijeni rezultati ukazuju da visoka aktivnost bolesti predstavljena indeksom DAS28SE ima statistički značajan uticaj na veći zamor kod bolesnika sa RA, procenjen upitnicima VASZ, FFS i FSS. Bolesnici sa visokom aktivnošću bolesti imaju veći stepen zamora u odnosu na bolesnike sa umerenom i niskom aktivnošću bolesti.

P 12.

STIMULACIJA PROLIFERACIJE MONONUKLEARNIH ĆELIJA PERIFERNE KRV I ANTIGENIMA IZ HRANE KOD PACIJENATA SA RANIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Milica Grujić¹, Nemanja Damjanov¹, Slavica Prodanović¹, Maja Zlatanović¹, Ivana Matić², Ana Damjanović², Marija Đorđić², Zorica Juranić²

¹ Institut za reumatologiju, Beograd

² Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Uvod: Kako je reumatoidni artritis hronično zapaljenjsko oboljenje zglobova autoimunske prirode nerazjašnjene etiologije, pokretač autoimuskog odgovora bi mogao da se nađe među stalno prisutnim antigenima kao što su proteini koji se svakodnevno unose ishranom. Hronična imunska stimulacija ovim molekulima bi mogla dovesti do neodgovarajućeg odgovora imuskog sistema i pokretanja autoimunske reakcije usmerene na epitope na sinoviji zglobova. Veliki broj istraživanja je pokazao brojne nepravilnosti u humoralnom imunitetu kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, ali se malo zna o celularnom imunitetu i njegovoj interakciji sa antigenima iz hrane. Cilj ovog rada bio je da se *in vitro* ispita uticaj antigena iz hrane na stimulaciju proliferacije mononuklearnih ćelija periferne krvi (PBMC) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA).

Bolesnici i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 55 bolesnika sa tek dijagnostikovanim RA (prema kriterijumima iz 2010.god.), koji nisu započeli lečenje nijednim od lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB), niti su bili na terapiji glikokortikoidima. Kontrolnu grupu činilo je 37 zdravih dobrovoljaca. PBMC su izolovane iz heparinizirane krvi bolesnika, inkubirane u podlozi sa hranljivim nutrijentima i sa 10% autologom plazmom, bez i u prisustvu različitih antigena – glijadinom, proteinima iz kravljeg mleka, fitohemagutininom (PHA) i goveđim albuminom. Mereno je preživljavanje ćelija periferne krvi, a cut off vrednosti su određivane kao $\bar{X} \pm 2SD$. Za statističku obradu korišćen je χ^2 -test.

Rezultati: Stimulacija proliferacije PBMC u prisustvu glijadina detektovana je kod 11 od 55 bolesnika (20%) i kod jedne od 37 (3%) zdravih osoba ($p=0.0345$, $p<0.05$), a supresija preživljavanja PBMC u prisustvu ovog antigena pronađena je kod 6/55 (11%) bolesnika i 2/37 (5%) zdravih osoba ($p=0.4759$, $p>0.05$). Povećana stimulacija proliferacije PBMC u prisustvu proteina kravljeg mleka pronađena je kod 5/55 (9%) bolesnika i 1/37 zdravih osoba, dok je supresija preživljavanja PBMC sa proteinima kravljeg mleka detektovana kod samo jednog bolesnika i kod 0/37 zdravih osoba, u oba slučaja bez statistički značajne razlike. U prisustvu PHA stimulacija proliferacije PBMC je bila ustanovljena kod 3/55 (5%) bolesnika i kod 3/37 (8%) zdravih osoba ($p=0.6815$, $p>0.05$), dok je supresija preživljavanja ovih ćelija u prisustvu ovog antigena otkrivena kod 37/55 (67%) pacijenata i kod 8/37 (22%) zdravih osoba što je bila visoko statistički značajna razlika ($p<0.0001$). Stimulacija proliferacije PBMC u prisustvu goveđeg albumina detektovana je kod 9/55 (16%) bolesnika i kod 3/37 zdravih osoba, a supresija preživljavanja PBMC postoji kod 6/55 (11%) bolesnika i 2/37 zdravih osoba u prisustvu ovog antigena, što u odnosu na zdrave kontrole nije bila statistički značajna razlika.

Zaključak: Glijadin je značajno pojačano podsticao mononuklearne ćelije periferne krvi da bujaju ($p=0.0345$), a fitohemaglutinin je značajno smanjio preživljavanje ovih ćelija kod obolelih od reumatoidnog artritisa u odnosu na zdrave osobe ($p<0.0001$). Potrebno je dodatno ispitati da li ovi antigeni utiču na nastajanje i razvoj autoimunske reakcije kod obolelih od reumatoidnog artritisa.

P 13.

UTICAJ JUTARNJE UKOČENOSTI, VREDNOSTI DAS 28 I DAS28CRP, VAS AKTIVNOSTI BOLESTI NA VREDNOSTI HAQ-DI SKORA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA LEČENIH BIOLOŠKOM TERAPIJOM

Marina Maksimović¹, Milijanka Lazarević¹, Biljana Erdeljan¹, Aleksandar Savić²,

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, ²Klinika za hematologiju, Klinički Centar Vojvodine, Novi Sad

Uvod: Zlatni standard za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa je određivanje DAS28 i DAS28 CRP skora, dok se funkcionalni status pacijenta procenjuje HAQ-DI skorom. Na osnovu adekvatne procene aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa primenjuje se odgovarajuća terapija.

Cilj rada: odrediti uticaj jutarnje ukočenosti, DAS28, DAS28 CRP, VAS aktivnosti bolesti na vrednosti HAQ-DI kod obolelih od reumatoidnog artritisa pre i nakon lečenja biološkom terapijom.

Metode rada: Od 2007. do 2013. godine prikupljeni su podaci za 41 pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa lečenih biološkom terapijom i DMARDs. Ispitane su korelacije između jutarnje ukočenosti, vrednosti DAS28, DAS28 CRP, VAS aktivnosti bolesti i vrednosti HAQ-DI pre i nakon lečenja biološkom terapijom

Rezultati: 38 pacijenata su žene (92,7%), a 3 su muškarci (7,3%). Prosečna starost pacijenata bila je 59,76 godina. 21 pacijent je primao Etanercept, a 20 Rituksimab. Korelacionom analizom utvrđeno je da između vrednosti jutarnje ukočenosti i HAQ-DI upitnika pre biološke terapije ne postoji statistički značajna korelacija, dok između vrednosti DAS28, DAS28 CRP, VAS pre i nakon biološke terapije postoje statistički značajne korelacije na vrednosti HAQ-DI upitnika pre i nakon biološke terapije.

Zaključak: Jutarnja ukočenost pre lečenja biološkom terapijom ne utiče na funkcionalni status pacijenta. Aktivnost bolesti izražena vrednostima na vizualno-analognoj skali utiče na funkcionalni status pacijenta pre i nakon uključivanja biološke terapije. Visoka aktivnost bolesti posebno pre uključivanja biološkog leka merena DAS28 SE i DAS28 CRP utiče na funkcionalni status pacijenta.

P14.

KLINIČKA PREZENTACIJA ARTRITISA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I OBOLJENJEM ŠTITASTE ŽLEZDE

L. Obradović Bursać¹, N. Pilipović²

¹Specijalna bolnica za rehabilitaciju „G.Trepča“, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Zahvacenost zglobova na početku i tokom bolesti vazna je ne samo u postavljanju dijagnoze već i zbog pracenja toka i prognoze reumatoidnog artritisa.

Cilj: Da se analizirana klinička prezentacija artritisa na početku bolesti i u vreme poslednjeg pregleda kod bolesnika koji imaju reumatoidni artritis (RA) i oboljenje štitne žlezde.

Metode rada: Istraživanje je obuhvatilo 50 bolesnika obolelih od reumatoidnog artritisa i oboljenja štitaste žlezde (I grupa) i kontrolnu grupu od 50 bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji nemaju oboljenje štitne žlezde (II grupa) komparabilnih po polu, životnoj dobi i trajanju bolesti, lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Svi su obrađeni po jedinstvenom upitniku a između ostalog kod bolesnika je evidentirana lokalizacija artritisa na početku bolesti i u vreme poslednjeg pregleda.

Rezultati:

Tabela 1: Lokalizacija artritisa u vreme početka bolesti

Zglobovi	I grupa		II grupa	
	Broj bolesnika	Procenat	Broj bolesnika	Procenat
MCP	45	90,0	48	96,0
PIP	43	86,0	48	96,0
Ručja	30	60,0	35	70,0
MTP	14	28,0	13	26,0
Lakat	2	4,0	2	4,0
Kolena	9	18,0	2	4,0 *
Skočni zgl.	6	12,0	0	0,0 #
Rame	4	8,0	2	4,0
Svi periferni zglobovi	2	4,0	0	0,0

* $p=0,05$ # $p<0,05$

Tabela 2. Lokalizacija artritisa u vreme poslednjeg pregleda

Zglobovi	I grupa		II grupa	
	Broj bolesnika	Procenat	Broj bolesnika	Procenat
MCP	5	10,0	2	4,0
PIP	5	10,0	2	4,0
Ručja	10	20,0	9	18,0
Lakat	23	46,0	28	56,0
Rame	30	60,0	27	54,0
Kolena	30	60,0	38	76,0
Skočni zgl.	27	54,0	28	56,0
MTP	12	24,0	15	30,0
Rame	1	2,0	0	0,0
Bez artritisa	2	4,0	0	0,0

$p>0,05$

Najčešće zahvaćeni zglobovi na početku bolesti su bili mali zglobovi šaka –MCP i PIP i radiokarpalni zglobovi, a kod jedne četvrtine bolesnika i metatarzofalangni zglobovi. Artritis svih perifernih zglobova bio je prisutan kod 2 bolesnika iz grupe II. Na poslednjem pregledu, u grupi I, 2 (4%) bolesnice nisu imale artritis perifernih zglobova. Ako se analizira nalaz na početku bolesti i nalaz na poslednjem pregledu može se zaključiti da se broj bolesnica sa artritismom ručja i malih zglobova šaka u obe grupe smanjio, dok se povećao broj bolesnica sa artritismom velikih zglobova (rame, lakat, koleno, skočni zglob). Više od polovine bolesnica iz obe grupe imalo je artritis navedenih zglobova na poslednjem pregledu, najčešće kolena. Između ispitivanih grupa bolesnica nije bilo statistički značajne razlike u lokalizaciji artritisa na prvom i poslednjem pregledu ($p>0,05$).

Zaključak: Između ispitivanih grupa bolesnica nije bilo značajni razlike u pogledu lokalizacije artritisa na početku bolesti, osim što je u grupi bolesnica sa RA i oboljenjem štitaste žlezde na početku bolesti bio češći artritis kolena i skočnih zglobova, što bi moglo ukazivati na teži oblik artritisa, s obzirom da se radi o većim zglobovima.

P 15.

PRIMENA VISOKIH DOZA ALFAKALCIDOLA KOD BOLESNIKA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA STANDARDNOJ BAZIČNOJ TERAPIJI – EFIKASNOST, BEZBEDNOST, KVALITET ŽIVOTA

Katarina Simić – Pašalić¹, Jelena Čolić¹, Tatjana Živanović – Radnić¹, Mirjana Šefik – Bukilica², Nemanja Damjanov² i Jelena Vojinović³

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Institut za reumatologiju, n.b. Medicinskog fakulteta u Beogradu, ³Klinički Centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Otkriće vitamin D receptora (VDR) u ćelijama imunog sistema i činjenice da neke od tih ćelija proizvode D hormon su ukazali na njegova imunoregulatorna svojstva. Za alfa-kalcidol, analog vitamina D i agonist VDR je in vitro potvrđen direktan uticaj na produkciju inflamatornih citokina, bez 25 hidroksilacije tj, transformacije u D - hormon¹.

Cilj: Ispitati klinički efekat primene visokih doza alfa-kalcidola kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom (RA), na standardnoj bazičnoj terapiji.

Bolesnici i metode: U istraživanje, koje je odobreno od nadležnog Etičkog odbora i Agencije za lekove, uključen je 51 RA bolesnik iz Instituta za reumatologiju u Beogradu, lečen metotreksatom (MTX), duže od 3 meseca. Nakon potpisivanja pisane saglasnosti za uključnje, prikupljeni su demografski podaci, procenjena aktivnosti bolesti (DAS 28 zbir), funkcijski status (HAQ upitnik) i kvalitet života (SF36 upitnik) RA bolesnika. Nasumičnim odabirom, bolesnici sa RA su raspoređeni u grupe za tromesečnu primenu 1μg, 2μg, 3μg alfa-kalcidola peroralno dnevno, uz standardno lečenje MTX-om. Mesečno su praćeni klinički i laboratorijski nalazi, kao i neželjene pojave (NP). Na kraju tromesečnog perioda praćenja, ponovljeni su testovi za procenu aktivnosti bolesti, funkcijske sposobnosti i kvaliteta života, te upoređeni sa bazičnim. Statistička analiza je izvršena primenom SPSS paketa.

Rezultati: Ispitano je 36 žena i 15 muškaraca, prosečne starosti 54,8± 12,03 god, trajanja RA 7,6±6,85 god, sa prosečnom dozom MTX od 15±3,31mg/nedeljno. Aktivnost RA (DAS28) je bila 5,49±0,914, a funkcijski status (HAQ) 0,56±0,509, fizičke komponente kvaliteta života (SF36- PCS) 53,1±8,13, a mentalne komponente kvaliteta života (SF36-MCS) 47,8±9,00. Nakon 12 nedelja lečenja alfa-kalcidolom, većina ispitanih pokazatelja su ukazali na statistički značajno poboljšanje stanja bolesnika sa RA: DAS 28 je iznosio 4,38±0,987 p<0,01; HAQ 0,38±0,391 p<0,01; SF36-MCS 49,5±8,09 p=0,03; dok je SF36-PCS 38,6±8,26, poboljšan, ali neznačajno (p=0,1); Upoređivanjem istih parametara u podgrupama bolesnika lečenih sa 1 mcg, 2mcg ili 3 mcg alfa-kalcidola pokazano je da je u svim podgrupama smanjena aktivnost bolesti, poboljšan funkcijski status, SF36-MCS i PCS, a od pojedinačnih domena SF36: bol, opšte zdravlje, umor, sve statistički značajno u grupi lečenoj sa 2 μg alfa-kalcidola. Aktivnost bolesti je negativno korelirala sa fizičkim komponentama kvaliteta života SF36-PCS, dok je značajno pozitivno korelirala sa HAQ (p<0.01) u obe tačke posmatranja. Serumski kalcijum (2,38 vs 2,42mmol/l) se nije značajno menjao nakon tromesečnog lečenja visokim dozama alfa-kalcidola, a kalcijurija (0,16 vs 0,26 g/24h) jeste (p <0.01), ne prelazeći gornju granicu referentnih vrednosti. 25OHD3 je na početku praćenja iznosio 30,18 ng/ml, a na kraju 32,09 ng/ml, a PTH u serumu je sa 35,03pg/ml, snižen na 28,03pg/ml (oba p=NS) na kraju tromesečnog perioda praćenja

Zaključci: Primena tri visoke doze alfa-kalcidola kod obolelih od aktivnog RA na standardnoj bazičnoj terapiji MTX, sa suficijentnim nivoom 25OHD3 u serumu, dovelo je do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti, poboljšanja funkcijskog statusa i mentalnih komponenti kvaliteta života, bez nepovoljnih uticaja na metabolizam kalcijuma.

Literatura: Vojinovic J. et al., Alphacalcidol (D – hormon analog) modulate inflammatory cytokine production without conversion to calcitriol. Ann Rheum Dis 2012; 1 (Suppl 3):672.

P 16.**ETANERCEPT U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA -ANALIZA BOLESNIKA LEČENIH U KLINICI ZA REUMATOLOGIJU VOJNOMEDICINSKE AKADEMIJE***Hatidža Divanović¹, Branislava Glišić², Gorica Ristić², Dušan Stefanović²**¹Zdravstveni centar Ulcinj, Klinika za reumatologiju VMA*

Uvod: Osnov terapije reumatoidnog artritisa (RA) čine lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB). Oni mogu biti sintetski i biološki. Etanercept je biološki LMTB koji blokira aktivnost TNF-a. Primenuje se u dozi od 50 mg nedeljno, potkožno. Najznačajniji neželjeni efekti leka su povećan rizik od bakterijskih i virusnih infekcija. Moguća je pojava multiple skleroze, neuritisa, uveitisa, citopenije, pogoršanja psorijaze, lupusu sličnog sindroma, autoimunog hepatitisa i drugih autoimunih fenomena. Lokalna reakcija na mestu uboda iglom je obično blaga i ne zahteva prekid primene leka.

Cilj rada: Cilj rada je da iznesemo naša iskustva u primeni etanercepta kod bolesnika sa visoko aktivnim RA kod kojih terapija sintetskim LMTB nije imala efekta.

Materijal i metode: Analizom je obuhvaćeno 35 bolesnika. Indikacija za primenu etanercepta je bila visoka aktivnost RA. Lek je primenjivan u dozi od 50 mg sc jedanput nedeljno. Aktivnost RA je procenjivana na osnovu broja bolnih (BZ) i otečenih zglobova (OZ), brzine sedimentacije eritrocita (SE) i bolesnikove ocene na vizuelnoj skali od 0 do 100 mm (OS). Na osnovu ovih parametara izračunavan je DAS28 (Disease Activity Score na 28 zglobova). Po definiciji visoko aktivna bolest je ako je $DAS28 > 5.1$, umereno aktivna ako je $3.2 < DAS28 < 5.1$, minimalno aktivna ako je $2.6 < DAS28 < 3.2$ a u remisiji ako je $DAS28 < 2.6$. Funkcionalna sposobnost je procenjivana upitnikom HAQ-DI. Efekti lečenja su analizirali posle 3, 6, 12, 18 i 24 meseca.

Rezultati: U analiziranoj grupi od 35 bolesnika 30 su bile žene. Bolest je prosečno trajala 14.46 ± 11.52 godina. Prethodno lečenje je prosečno trajalo 4.86 ± 5.20 godina. Prosečan DAS28 na početku primene Etanercepta je iznosio 6.03 ± 0.91 . Prosečna vrednosti HAQ-DI pre početka terapije Etanerceptom je bila 1.52 ± 1.82 . Metotrexat je koristio 31 (89%) bolesnik. Posle tri meseca je došlo do statistički značajnog ($p < 0.01$) smanjenja DAS28 koji je iznosio 3.83 ± 1.40 . Posle šest meseci prosečna vrednost DAS28 je bila 3.33 ± 1.11 , posle 12 meseci 3.12 ± 1.19 i posle 24 meseca 2.86 ± 0.88 . Posle tri meseca primene Etanercepta 5 bolesnika je i dalje imalo visoko aktivnu bolest, 20 umereno aktivnu, 2 minimalno aktivnu a 8 je bilo u remisiji. Nakon 6 meseci visoka aktivnosti RA se održavala kod 2, umerena kod 17 a minimalna kod 7 bolesnika. U remisiji je bilo 9 bolesnika. Nakon 24 meseca nijedan bolesnik nije imao visoko aktivan RA, 10 je imalo umeren a 10 minimalno aktivan. U remisiji je bilo 15 bolesnika. Kada smo analizirali funkcionalni status utvrdili smo statistički značajno poboljšanje tokom lečenja. Nakon tri meseca primene Etanercepta prosečna vrednost HAQ-DI se smanjila na 1.43 ± 0.81 , posle 12 meseci na 0.91 ± 0.66 a posle 24 meseca 0.40 ± 0.71 . U posmatranom periodu kod analiziranih 35 bolesnika nisu zabeleženi neželjeni efekti primene Etanercepta.

Zaključak: Na osnovu našeg iskustva Etanercept je efikasan kod 2/3 bolesnika. Prvu procenu treba vršiti nakon tri meseca. U prvim godinama primene leka neželjeni efekti su retki.

P 17.
EFIKASNOST I BEZBEDNOST PRIMENE TRI KURSA RITUXIMABA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM-REZULTATI RITAM STUDIJE
Sladjana Živojinović¹, Dušan Stefanović², Jovan Nedović³, Tatjana Ilić⁴, Milijanka Lazarević⁵ i Nemanja Damjanov¹
¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Vojno medicinska akademija, ³Institut Niška Banja, ⁴Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, ⁵Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Rituximab (RTX) je himerično monoklonalno antitelo koje selektivno blokira CD20 receptore na površini B ćelija. Dosadašnja iskustva govore u prilog, da ponavljani kursevi rituximaba, kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) pokazuju tendenciju ka sve boljem odgovoru na terapiju.

Cilj: Cilj našeg istraživanja je bio da se potvrdi teza o boljem odgovoru na terapiju kroz ponavljanje ciklusa rituximaba, kao i da se ispita bezbednost terapije kroz tri ponovljena ciklusa;

Metode: Neintervencijska prospektivna studija primene rituximaba kod bolesnika sa evolutivnim RA (dijagnoza na osnovu ACR 87 kriterijuma), obuhvatila je ukupno 130 bolesnika sa neadekvatnim odgovorom na prethodnu terapiju anti TNF α lekovima i/ili sinteskim lekovima koji menjaju tok bolesti (sLMBT). Osnovni demografski i klinički podaci o bolesnicima predstavljeni su u tabeli 1. Analiza je obuhvatila sve bolesnike koji su primili bar jedan kurs RTX. Efikasnost je merena DAS28 indeksom, brojem bolnih i otečenih zglobova, i parametrima inflamacije SE i CRP, a bezbednost brojem neželjenih i ozbiljnih neželjenih događaja. Statistička obrada je radjena u SPSS 16 programu.

Tabela 1. Osnovni demografski i klinički podaci o bolesnicima

	Mean $\pm$ SD	range
Životna dob (godine)	51,06 $\pm$ 11.65	23-79
Ženski pol (%)	111	85
Dužina trajanja bolesti (godine)	7,44 $\pm$ 6.8	3-43
Broj otečenih zglobova	9,6 $\pm$ 5,9	0-28
Broj bolnih zglobova	14,6 $\pm$ 7,2	0-28
VAS bolesnika (0-100)	65,9 $\pm$ 17,3	0-100
VAS lekara (0-100)	28,17	0-100
HAQ (0-3)	2,25	0,05-3,0
DAS28-SE	6,4 $\pm$ 0,9	3,9-9,1

Rezultati: 114 od 130 bolesnika je dobilo više od jednog ciklusa RTX (58 bolesnika je dobilo 2, a 10 bolesnika je dobilo sva 3 ciklusa RTX). Zabeleženo je visoko statistički značajno smanjenje srednje vrednosti DAS28-SE indeksa od 6,4 $\pm$ 0,9 pre terapije do 4.9 $\pm$ 1.6 odnosno 4.3 $\pm$ 1.2 i 3.8 $\pm$ 1.4, 24 nedelje nakon prvog odnosno drugog i trećeg ciklusa RTX; p<0.001. Broj bolesnika koji su ušli u nisku aktivnost bolesti (DAS28-SE<3.2) i remisiju (DAS28-SE<2.6) značajno se povećao nakon trećeg ciklusa RTX (4.3% i 17.4%) u odnosu period posle prvog ciklusa. Broj bolesnika koji su bili u umerenoj aktivnosti bolesti (DAS28-SE 3.2-5.1) povećao se od 7.8% pre terapije do 60.9% posle trećeg ciklusa RTX. Posle prvog ciklusa RTX zabeleženo je 8 neželjenih događaja, posle drugog ciklusa 2 a posle trećeg ciklusa RTX zabeležen je 1 neželjeni događaj. Nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja.

Zaključak: Tokom primene 3 ciklusa RTX uočeno je visoko statistički značajno smanjenje srednje vrednosti DAS28 indeksa, uz dobru bezbednost primene terapije.

P 18.**INFLIXIMAB U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA- ANALIZA BOLESNIKA LEAŽENIH U KLINICI ZA REUMATOLOGIJU VOJNOMEDICINSKE AKADEMIJE***Zorica Krivokuća-Lekić¹, Branislava Glišić², Gorica Ristić²**¹Opšta bolnica Šabac, ²Klinika za reumatologiju VMA*

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je hronična, sistemska, zapaljenska bolest koja nelečena dovodi do ireverzibilnih oštećenja zglobova i invaliditeta. Cilj lečenja RA je zaustavljanje zapaljenskog procesa. Koriste se nesteroidni antiinflamatorni lekovi, glukokortikoidi i lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB). LMTB mogu biti sintetski i biološki. Biološki LMTB se dobijaju genetskim inženjeringom. Infliksimab je biološki LMTB. To je himerno monoklonsko antitelo usmereno prema faktoru nekroze tumora alfa (TNF- α). U Klinici za reumatologiju se primenjuje u lečenju reumatoidnog artritisa od 2010. godine.

Cilj ovog rada je da se iznese iskustvo Klinike za reumatologiju VMA u primeni infliximaba kod bolesnika sa visoko aktivnim RA kod kojih lečenje sintetskim LMTB nije bilo efikasno.

Materijal i metode: Od 2010.g. Infliksimab je primenjen kod 11 bolesnika sa RA. Efekti lečenja su analizirani kod 8 (7 žena i 1 muškarac) bolesnika prosečne životne dobi 52 ± 14 godina. Bolest je prosečno trajala 5 ± 3 godine. Svi bolesnici su koristili sintetski LMTB (7 metotrexat, 1 sulfasalazin). Infliximab je primenjivan u dozi od 3 mg/kg tt 0, 2. i 6. sedmice a zatim svakih 8 sedmica. Aktivnost bolesti je procenjivana na osnovu broja bolnih i otečenih zglobova, brzine sedimentacije eritrocita i pacijentove ocene na skali od 0 do 100 mm. Na osnovu ovih parametara je izračunavan DAS28 (Disease Activity Score). Bolest je smatrana visoko aktivnom ako je $\text{DAS28} > 5.1$, umereno aktivnom ako je $3.2 < \text{DAS28} < 5.1$, minimalno aktivnom ako je $2.6 < \text{DAS28} < 3.2$ a u remisiji kada je $\text{DAS28} < 2.6$. Procena aktivnosti bolesti je vršena posle 2, 4, 6, 8, 10 i 12 meseci.

Rezultati: Prosečna vrednost DAS28 na početku primene Infliximaba je bila 5.61 a posle 2 meseca 3.01 što je bila statistički značajna razlika ($p < 0.001$). Posle 4 meseca DAS28 je prosečno iznosio 3.06, posle 6 meseci 2.95, posle 8 meseci 2.91, posle 10 meseci 2.21 i nakon godinu dana lečenja 3.04. Nakon dva meseca lečenja 2 bolesnika su bila u remisiji, 5 bolesnika je imalo nisko aktivnu bolest a samo jedan je i dalje imao visoko aktivan RA. Posle 6 meseci u remisiji je bilo 6 bolesnika, 1 je imao nisko a 1 visoko aktivan RA. Godinu dana od početka lečenja 4 bolesnika su i dalje bila u remisiji, 2 su imala nisku a 2 umerenu aktivnost bolesti. U posmatranom periodu nije zabeležen nijedan neželjeni efekat lečenja.

Zaključak: Infliximab primenjen u kombinaciji sa sintetskim LMTB dovodi do značajnog smanjenja aktivnosti reumatoidnog artritisa u prva dva meseca lečenja. Stabilna i zadovoljavajuća kontrola bolesti se održava tokom 12 meseci. Neželjeni efekti su u prvoj godini lečenja retki.

P 19.

UDRUŽENOST ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA I REUMATOIDNOG ARTRITISA

D. Petrović, S. Šerić

Institut za reumatologiju, Beograd

Bolesnik starosti 56 godina, po zanimanju zemljoradnik, pušač.

Primljen je maja 2014.godine u Institut za reumatologiju zbog bolnih otoka laktova, ručnih i sitnih zglobova šaka i stopala uz jutarnju ukočenost u trajanju od 2 časa. Ove tegobe ima unazad 18 meseci. Dijagnoza (dg) ankilozirajućeg spondilitisa (AS) je postavljena 2009.g. na osnovu bolova i ukočenosti u kičmenom stubu produženog trajanja uz radiološke promene tipične za AS. Od tada je u kontinuitetu lečen depo preparatima glikokortikoida u jednomesečnom režimu, a od 2. maja 2014.g. i Sulfasalazinom u dnevnoj dozi 2 grama.

Fizičkim pregledom se zapaža tipičan stav za AS. Smanjen je obim pokreta u čitavom kičmenom stubu. Naglašena je fiziološka lordoza (FL) C kičme, pokreti brada-sternum 8 cm, rotacije desno 55° a levo 45°. Kifoskolioza dorzalne (D) kičme, izmeren respiratorni indeks 1 cm. Aplatirana FL lumbalne kičme, Šoberov znak 1 cm, Menelov znak je bio negativan. Nalaz na perifernim zglobovima je ukazivao na simetričan poliartritis koji je uključivao oba lakta i ručja koji su ograničenih pokreta, proksimalnih interfalangealnih zglobova (PIP) 2,3 i 4 desno i PIP 3 i 4 levo, obostrano metatarzofalangealnih (MTP) 2,3 i 4 i levog skočnog zgloba. Kolena su bila palpatorno bolna i sa čujnim krepitacijama u pokretu. Oba koksofemoralna zgloba su bez bola i ograničene pokretljivosti. BASFI 7.2 cm, BASDAI 7.71 cm, DAS28-CRP 7.01.

U laboratorijskim analizama SE 92...110mm/h, CRP 37.5...54.9, Le 24...20.7, Er 4.22...3.66, Tr 318...315, a u imunološkim analizama RF 154 U/ml, ACPA 1102.0 U/ml. Na radiografijama: 1. D kičme: Skolioza i naglašena kifoza. Sindezmofti na prednjim i lateralnim ivicama D kičme. Ankilozna apofiznih, kostovertebralnih i kostotransverzalnih zglobova. 2. L kičme: sindezmofti na prednjim i lateralnim ivicama L kičme. 3. Na kostima karlice i sakroilijačnim (SI) zglobovima: Bilateralna koštana ankilozna SI zglobova. Osifikacija interspinoznih i supraspinoznog ligamenta na sakralnoj kosti "znak bodeža". Subhondralna skleroza simfize i znaci entezitisa tubera ischiadicusa obostrano. MR pregledom šaka su uočene erozije na distalnim okrajcima ulni, sinovitis na distalnim radioulnarnim zglobovima i erozije na kostima karpusa i bazama metakarpalnih kostiju. Tenosinovitis tetive m. extensor carpi ulnaris i tenosinovitis tetiva m. flexor pollicis brevis et longus. MR pregledom stopala uočene su erozije i sinovitis na MTP zglobovima. Tenosinovitis m. flexor hallucis longus levo.

Dg AS je potvrđena na osnovu tipičnih radioloških znakova (simetrična koštana ankilozna SI zgl, sindezmofti na D i L kičmi, ankilozna kostovertebralnih i kostotransverzalnih i ankilozna apofiznih zglobova na D i L kičmi). Dg reumatoidnog artritisa (RA) je postavljena na osnovu simetričnog hroničnog poliartritisa prvenstveno sitnih zglobova šaka i stopala a što je i potvrđeno MR pregledom uz visoko pozitivan RF i ACPA.

Zaključak: kod bolesnika se radi o udruženosti dve zapaljenske reumatske bolesti. Dijagnoza AS je kasno postavljena, u 51. godini života, kada je već došlo do terminalnih promena na SI zglobovima i kičmenom stubu, a što se može objasniti stalnom fizičkom aktivnošću u okviru načina života, dok su se simptomi i znaci RA javili 4 godine kasnije.

Terapijski modaliteti u slučaju udruženosti ove dve bolesti jesu lekovi koji menjaju tok bolesti, kortikosteroidi i TNF alfa bolokatori.

P 20.**TESTOVI PROCENE RIZIKA ZA PAD KOD PACIJENATA SA SENILNOM OSTEOPOROZOM**

*Sladana Božilov, Jelena Jovanović
Institut „Niška Banja”, Niška Banja*

Uvod: Pad je bilo koja situacija u kojoj osoba gubi kontrolu nad uspravnim stavom i nevoljno pada. Kao posledica padova nastaju frakture kao najteža komplikacija osteoporoze.

Cilj rada: Upotrebom testova za procenu mišićne snage i balansa procenjujemo rizik za pad kod pacijenata sa senilnom osteoporozom i prethodnim prelomom.

Materijal i metode: Prospektivno ispitivanje je sprovedeno u Institutu Niška Banja. U ispitivanje su uključeni pacijenti sa prelomom i senilnom osteoporozom. Ukupan broj pacijenata je 175. Za ispitivanje su korišćeni testovi procene rizika za pad : Tandem Standing Test – test za procenu balansa, Timed-Up & Go Test – procena hoda i mišićne funkcije, test uobičajene brzine hoda, Chair Rising Test - test mišićne snage.

Rezultati: Svi navedeni testovi su u preko 82% pacijenata bili patoloških vrednosti, odnosno ukazali su na visoki rizik za pad i moguću frakturu.

Zaključak: Zbog čvrste veze između padova i frakture, važno je da se u monitoring pacijenata sa senilnom osteoporozom uključi i procena faktora rizika za pad uz program prevencije padova.

P 21.**KORELACIJA POČETNOG STATUSA VITAMINA D I OSTEOPOROTICNIH FRAKTURA NASTALIH TOKOM BISFOSFONATNE TERAPIJE**

*S.Milenković, I.Aleksić, V.Živković, B.Stamenković, S.Stojanović
Klinika za reumatologiju Instituta „Niška Banja”*

Uvod: Osteoporoza je generalizovano oboljenje kostiju koje se karakteriše poremećenom koštanom čvrstinom usled čega raste predispozicija za frakture. Primarna uloga vitamina D je u regulaciji metabolizma kalcijuma i fosfora. Status vitamina D u organizmu određuje se merenjem nivoa 25(OH)D u serumu

Cilj rada: Odrediti status vitamina D kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom. Utvrditi značaj početnog nivoa vitamina D na pojavu novih osteoporotičnih fraktura tokom 12 meseci terapije bisfosfonatima.

Materijal i metode: Ispitanice su prospektivno 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. Ispitivanje je sprovedeno u Institutu 'Niška Banja'. Svim ispitanicama su određivani: nivoi kalcijuma, fosfora i alkalne fosfataze u serumu i nivoi kalcijuma i fosfora u 24h urinu; nivo 25(OH)D u serumu, ELISA metodom; mineralna koštana gustina na lumbalnoj kičmi i kuku, DXA metodom na aparatu Hologic Discovery.

Rezultati: Prosečna starost ispitanica iznosila je 61,55±7,46 godina, a prosečno trajanje menopauze 12,74±8,39 godina. Grupe su bile komparabilne prema starosti ispitanica i prema dužini trajanja menopauze. Kod svih ispitanica vrednosti kalcijuma (Ca), fosfora (P) i alkalne fosfataze (ALP) u serumu kao i vrednosti Ca i P u 24h urinu su bile u referentnim granicama. 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%) Pre početka terapije u grupi od 11 ispitanica sa nedo-

statkom vitamina D frakture je imalo njih 3 (27,3%), u grupi od 97 žena sa nedovoljnošću vitamina D njih 21 (21,8%), a u grupi sa normalnim statusom vitamina D od 13 žena frakture je imalo njih 2 (15,4%). Nakon 12 meseci terapije bisfosfonatima u grupi ispitanica sa nedostatkom vitamina D frakture je imalo njih 5 (45,4%), što je povećanje za 2 ispitanice odnosno 18,1%, u grupi sa nedovoljnošću vitamina D frakture je imalo njih 23 (23,9%), što je povećanje za 2 ispitanice odnosno 2,1%, a u grupi ispitanica sa normalnim statusom vitamina D zastupljenost fraktura je ostala ista. Zastupljenost fraktura nakon 12 meseci terapije je bila značajno veća kod žena sa nedostatkom vitamina D u odnosu na ispitanice u grupi sa normalnim statusom vitamina D (Fišerov test: $p < 0,01$). Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza su pokazale da je početni nivo 25(OH) D značajan prediktor rizika u zastupljenosti novih fraktura nastalih tokom 12 meseci bisfosfonatne terapije i da je svako početno povećanje 25(OH)D za 1 nmol/l bilo povezano sa smanjenjem rizika za nastanak novih fraktura za 1,4%.

Zaključak: Početni status vitamina D je značajno povezan sa nastankom novih osteoporotičnih fraktura tokom 12 meseci terapije bisfosfonatima. Nedovoljnost i nedostatak vitamina D kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak vertebralnih osteoporotičnih fraktura.

P 22.

SEKUNDARNA HIPERTROFIČNA OSTEOARTROPATIJA KAO INICIJALNA MANIFESTACIJA MALIGNOMA PLUĆA

Jovan Nedović, Sonja Stojanović, Bojana Stamenković

Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Medicinski fakultet Niš

Uvod: Hipertrofična osteoartropatija (HOA) ili Pierre Marie – Bambergerova bolest je sindrom karakterisan batičastim zadebljanjem distalnih falangi prstiju šaka i stopala i periostitisom dugih kostiju. Primarna HOA se javlja u detinjstvu, često je porodičnog karaktera i ima povoljnu prognozu. Sekundarna HOA se najčešće javlja kod malignih intratorakalnih neoplazmi, kod cijanogenih srčanih mana a ranije, u preantibiotskoj eri, kod hroničnih bronhopulmonalnih infekcija pri čemu je prognoza određena primarnom bolešću. U slučaju malignoma pluća HOA je deo paraneoplastičnog sindroma koji se javlja u oko 10% pacijenata, ne zavisi od veličine primarne neoplazme a može se javiti i pre klinički manifestne osnovne bolesti.

Cilj rada: Prikazati bolesnicu kod koje se intratorakalna maligna neoplazma inicijalno manifestuje sekundarnom HOA koja se javlja čitavu deceniju ranije u odnosu na primarnu bolest pluća.

Materijal i metode: Metodom prikaza slučaja predstavimo pacijentkinju LJ. B. penzionisanu administrativnu radnicu staru 62 godine.

Rezultati: Bolesnica viđena u reumatološkoj ambulanti Instituta 02.06.2014. zbog pojave bolova i otoka skočnih i kolenskih zglobova prisutnih unazad tri meseca. Bolovi izrazitiji pri hodu i stajanju ali, prisutni i u miru. Tokom reumatološkog pregleda uočeno batičasto zadebljanje distalnih falangi prstiju šaka i stopala za koje bolesnica navodi da je prisutno unazad 10 godina i da joj osim lakog osećaja utrnulosti nije pričinjavalo bilo kakve druge smetnje. Takođe, verifikuje se i palpatorna osetljivost i lak otok oba skočna i kolenska zgloba. Bolesnica negira bilo kavu respiratornu simptomatologiju, navodi tridesetogodišnje pušenje i porodičnu opterećenost malignim bolestima. Fizički nalaz na plućima uredan. Takođe, bez znakova hepatomegalije i limfadenopatije. Ultrasonografski viđen umereno veliki sinovijalni izliv na kolenima uz laku sinovijalnu proliferaciju sa prisustvom manjih Baker-ovih cisti u obe zatkolene jame. U laboratorijskim nalazima koje donosi od referentnih vrednosti odstupaju samo ubrzana SE Er – 70 mm. i povišen CRP 7,7 mg/L. Na grafijama šaka i stopala osim lakog otoka mekih tkiva u nivou distalnih falangi nema drugih promena. Na radiografiji pluća se paratrahealno desno verifikuje nejasno ograničena, nehomogena senka dijametra 65 mm. MSCT

pluća u posteriornom segmentu gornjeg i i superiornom segmentu donjeg lobusa opisuje tumorsku formaciju spikularnih kontura sa afekcijom pleure kao i tumorsku promenu paramedijastinalno u anteriornom segmentu levog lobusa dijametra 15 mm uz uvećane medijastinalne limfne čvorove. Zaključeno o postojanju maligne neoplastične promene desnog plućnog krila sa metastatskom promenom kontralateralno. Bronhoskopski uzet uzorak za PH pregled koji je u toku.

Zaključak: Pojava HOA u adultnom dobu indikacija je za sprovođenje skrininga u pravcu maligniteta. Kod prikazane bolesnice pojava HOA kao dela paraneoplastičnog sindroma javila se čitavih deset godina pre osnovne bolesti. Ipak, blaga simptomatologija sekundarne HOA nije navela bolesnicu da traži sagledavanje lekara već se lekaru javila tek nakon pojave artritisa kolenskih i skočnih zglobova u vreme kada je primarna maligna bolest već značajno uznapredovala te je šansa za ranom dijagnozom propuštena.

P 23.

POVREDA KIČMENE MOŽDINE KAO KOMPLIKACIJA OSTEOPOROTIČNOG VERTEBRALNOG PRELOMA-PRIKAZ PACIJENTA

A.Karadžov Nikolić¹, S.Milićević²

¹Institut za reumatologiju, Beograd

²Klinika za rehabilitaciju Dr M. Zotović, Beograd

Uvod: Osteoporotični prelomi predstavljaju najozbiljnije posledice osteoporoze. Leče se konzervativno ili hirurški. Kifoplastika je jedna od hirurških metoda lečenja osteoporotičnog preloma kičmenog pršljena koja obezbeđuje dobar funkcionalni oporavak. Međutim, u literaturi su opisane i neke komplikacije koje se u vidu curenja cementa mogu desiti u toku same operacije. Pošto je cement neurotoksičan, njegovo izlivanje rezultira oštećenjem kičmene moždine sa različitim stepenom neurološkog deficita. Ove povrede su često praćene jakim bolom neuropatskog karaktera. On je posledica povrede somatosenzornog sistema i karakteriše se prisutstvom alodinije i hiperestezije u dermatomima u nivou ili ispod nivoa povrede. Alodinija se definiše kao bol nakon stimulusa koji uobičajeno nije bolan.

Cilj: Prikazati bolesnicu sa paraplegijom i neuropatskim bolom, koji su nastali kao posledica komplikacije prilikom kifoplastike, hirurškog lečenja, osteoporotičnog vertebralnog preloma.

Prikaz pacijenta: Žena, starosti 62 godine, je primljena na rehabilitaciju zbog paralize donjih ekstremiteta i bola u predelu lumbosakralne regije koji se širi niz levu nogu i osteoporoze. Mesec dana pre prijema joj je uradjena kifoplastika patološke frakture L1 pršljena. Nakon toga se, zbog komplikacije u vidu izlivanja cementa u kičmeni kanal, pojavio neurološki deficit u vidu inkompletne lezije kičmene moždine, praćen jakim bolom lumbalnog dela i leve noge. Uradjena je reintervencija u vidu vertebroplastike koja nije dovela do poboljšanja stanja bolesnice. Neurološki deficit je i dalje prisutan, u vidu inkompletne lezije kičmene moždine, ASIA B, ispod L3 nivoa, sa jakim bolovima i taktilnom alodinijom u dermatomima L3 obostrano i hiperestezijom u dermatomu L4 leve noge. Za procenu jačine bola i neuropatske komponente bola su korišćeni Vizuelna analogna skala (VAS) i DN 4 upitnik. Na prvom pregledu nalaz je bio sledeći: VAS 8/10 DN 8/10, što je ukazivalo na postojanje jakog bola sa neuropatskom komponentom. Propisana joj je sledeća terapija: zolendronska kiselina u vidu i.v. infuzije jednom u 12 meseci i suplementi vitamina D3 i kalcijuma u odgovarajućim dozama u dnevnom režimu, zbog osteoporoze, a kombinacija lekova pregabalina u dozi od 75mg i tramadola u dozi od 50mg, 2 puta dnevno zbog izraženih bolova neuropatskog tipa.

Rezultat: Na kontrolnom pregledu, posle 7 dana, bolovi su i dalje jakog intenziteta, VAS 8/10. Dnevna doza pregabalina je povećana na 150+0+75mg. Nakon toga se pojavio neželjeni efekat leka u vidu suvoće usta i vrtoglavice zbog čega je količina ponovo smanjena na 75mg, 2 puta dnevno. Na kontrolnom pregledu mesec dana od započinjanja terapije uočeno je blago poboljšanje: bolovi lumbosakralne regije i leve noge su i dalje prisutni, VAS 6/10, DN 6/10. Alodinija i hiperestezija su nestale.

Zaključak: Uprkos tome što obezbeđuje dobar funkcionalni oporavak, kifoplastika može da dovede do ozbiljnih komplikacija. Kombinacija pregabalina i tramadola je i pored neželjenih efekata, kod ove bolesnice, eliminisala alodiniju i hiperesteziju, ali nije imala dejstvo na smanjenje bola lumbosakralne kičme.

P 24.

DA LI PRIMENA KRISTALNOG GLUKOZAMIN SULFATA SMANJUJE UPOTREBU ANALGETIKA?

Karmela Filipović, Nada Naumović, Branislav Bobić, Jelena Zvekić-Svorcan, Marija Vasin, Milijanka Lazarević

Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Kristalni glukozamin sulfat (KGS) je lek koji spada u grupu bolest modifikujućih lekova za osteortrozu kolena, jer ispoljava strukturalne efekte i smanjuje simptome bolesti.

Cilj rada: ispitati upotrebu acetaminofena kod bolesnika sa osteoartrozom kolena koji se leče sa kristalnim glukozamin sulfatom (1500 mg/dan).

Materijal i metode: Studija je uključila 102 bolesnika sa osteoartrozom kolena. Kriterijumi uključenja su bili: starost (40-65 god), bol kolena (> 1 mesec) i bolesnici sa vrednosti Lekejn indeksa (Lequesne index) od 5-13. isključenja su bili: gojazni ($BMI \geq 29,9 \text{ kg/m}^2$), trauma kolena ili zapaljenjska reumatska bolest, komorbiditet, bolesnici koji su primali kortikosteroide od čijeg uzimanja nije prošlo više od 3 meseca. I grupa je uzimala kristalni glukozamin sulfat-KGS (DONA, 1500 mg/dan) oblika praška. Ovim bolesnicima je bila dozvoljena upotreba tbl. acetaminofena 500 mg (maksimalno 3 g/dan) kod pojave bola kolena. Druga grupa je uzimala NSAIL (ibuprofen 400 mg; 3-4x1 /dan ili diklofenak natrijum 75 mg; 1x1) u režimu: kontinuirana upotreba leka (15 dana), a kod pojave bolova uzimanje istog leka, maksimalno do 5 dana. Na kontrolama su davali podatke o broju uzimanja NSAIL. Intenzitet kliničkih simptoma i praćenje efikasnosti lekova je vršeno Lekejn indeksom i WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities, Osteoarthritis index)

Rezultati: Većina bolesnika je bila ženskog pola. Starost je bila slična u obe grupe (KGS 59.04, NSAIL 61.44). BMI u KGS grupi 27.86 kg/m^2 , a u NSAIL 27.7 kg/m^2 ; .Veći broj bolesnika je imao 2. stepen po K/L skoru (>71.%). Na 1. kontroli (1. mesec) NSAIL grupa je imala značajnije smanjenje bola i ukočenosti i poboljšanje funkcije zgloba i niži ukupni WOMAC ($U=847.5$, $p<0.05$). Obe grupe bolesnika su imale niže vrednosti Lekejn indeksa, bez statističke značajne razlike ($U=1699$, $p>0.05$). Na kraju (3. mesec) kod svih bolesnika su registrovana slična prosečna smanjenja praćenih indeksa, tj. poboljšanje je postignuto kod obe grupe bolesnika, bez statističke razlike ($p>0.05$). Upotreba acetaminofena je smanjivala dužom upotrebom KGS. Acetaminofen je uzimalo ukupno 29 (55.8%) bolesnika; tokom 1. meseca 18 (34.60%) i svega 3 (5.8%) bolesnika su uzimali acetaminofen sva tri meseca (1., 2. i 3. mesec), a 8 (15.40%) bolesnika je uzimalo tokom prva dva meseca istraživanja.

Zaključak: KGS smanjuje simptome osteoartroze kolena i njegovom dužom upotrebom se smanjuje uzimanje analgetika.

P 25.**TERAPIJSKI EFEKAT ZOLENDRONSKE KISELINE U LEČENJU OSTEOPOROZE***Silvija Stević-Carević, Branislava Glišić, Ksenija Božić, Gorica Ristić, Bojana Knežević**Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd*

Uvod: osteoporoza je bolest koja se karakteriše smanjenom koštanom masom i poremećenom mikro-arhitekturom što za posledicu ima krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak preloma. U dijagnostici osteoporoze osteodenzitometrija je zlatni standard. Terapija bisfosfonatima predstavlja standardnu terapiju osteoporoze, a kao najpotentniji bisfosfonat, zolendronska kiselina ima sve veću primenu.

Cilj rada: procena terapijskog efekta zolendronske kiseline u lečenju osteoporoze praćenjem mineralne koštane gustine.

Materijal i metode: analizirano je 44 bolesnika, starosne dobi od 43 do 80 godina. Kod svih pacijenata je dijagnoza osteoporoze postavljena osteodenzitometrijskim pregledom metodom dvostruke apsorpcimetrije X-zraka, na aparatu „LUNAR“. Lek je primenjen u vidu pojedinačne intravenske infuzije od 5 mg jednom godišnje, uz premedikaciju paracetamolom od 1000mg per os. Dalje lečenje je nastavljeno vitaminom D i kalcijumom. Praćena je vrednost mineralne koštane gustine (g/cm^2). U statističkoj analizi korišćen je Hi^2 test.

Rezultati: Svi pacijenti, 36 žena i 8 muškaraca, su ispunjavali kriterijume za primenu zolendronske kiseline na osnovu nalaza T-scora, pri čemu je 16 imalo jednu ili više fraktura, a 7 GIOP. Praćenjem mineralne koštane gustine pre i godinu dana nakon primene terapije registruje se, njen, statistički značajan porast, ($p < 0,05$). Kod 11 pacijenata se, nakon 24-48h, ispoljila neželjena reakcija u vidu „flu-like“ sindroma.

Zaključak: primena zolendronske kiseline, u vidu kratkotrajne infuzije jednom godišnje, pokazuje visoku efikasnost, bezbednost i komfornost, u lečenju, pre svega, teških oblika osteoporoze.

P 26.**EFEKTI AVOCADO/SOJA (ASU) U LEČENJU ARTROZE KOLENA***Milan Šljivić, Mirjana Karadžić**Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja', Niška Banja*

Uvod: Nesaponifikovana kombinacija avokado/soja je preparat za lečenje artroze sa simptomatskim, ali i mogućim strukturalnim efektom (smanjenje progresije gubitka zglobnog prostora). Mehahizam dejstva se ogleda u značajnom povećanju sinteze kolagena u hondrocitima hrskavice, bez upliva na balans između različitih tipova kolagena. ASU delimično smanjuje inhibitorni efekar IL1beta na sintezu kolagena. U koncentraciji 3.3 do 10 micromol/ml ASU smanjuje spontanu produkciju stro-melizina, IL 6, IL8 i PGE2. Pokazan je i uticaj na stimulaciju ekspresije TGF beta 1 i PAI (inhibitora aktivatora plazminogena). Sve ovo ukazuje da ASU indukuje sintezu matrixa blokirajući aktivnost MMPs i oslobađanje proinflammatoryh citokina, što u krajnjem efektu sprečava katabolizam hrskavice.

Cilj rada: Proceniti efikasnost ali i bezbednost ASU u lečenju pacijenata sa simptomatskim OA kolena, odrediti potencijalne rezidualne efekte terapije nakon prestanka lečenja.

Materijal i metode: Praćeno je tokom 8 meseci 25 pacijenata sa bolnom OA kolena, sa RTG promenama (Kellgren Lawrence 2 i 3 stadijum) kao i 20 bolesnika na placebo. Nisu uzeti u obzir pacijenti sa endoprotezama, osteotomijama, i na terapiji kortikoidima. Dve nedelje pre početka praćenja obe grupama su isključeni NSAID. Efikasnost lečenja praćena je promenama u proceni bola pacijenata na Huskisson VAS 100 mm, monitoringom funkcionalnog statusa na Womac 8 score (French Likert Canadian 3.0 version), praćenjem JSN u medijalnom kompartmentu TF zgloba na početku i nakon 6 meseci tretmana

Rezultati: U ASU grupi došlo je do smanjenja bolova sa 58.3+1.4 na 36.4+2.4 na VAS, dok je u placebo grupi rezultat bio znatno lošiji (sa 58.2+1.6 na 46.7+2.6) nakon 6 meseci praćenja. Funkcionalni status (Womac 8) u ASU grupi na početku praćenja iznosio je 20+2.3, nakon 6 meseci 12+3.2; u placebo grupi kretao se od 21+3.4 na početku do 18+2.6 na kraju monitoringa. Potrošnja NSAID i analgetika u ASU grupi bila je znatno manja nego u placebo grupi. Rezidualni efekti u smislu smanjenja bolova u kolenima bili su prisutni i 2 meseca nakon prestanka lečenja u 23 od 25 bolesnika (92%). Strukturni efekti na progresiju smanjenja zglobnog prostora u medijalnom kompartmentu TF zgloba nisu bili uočljivi, što se moglo i očekivati zbog relativno kratkog vremena praćenja. Nije bilo značajnijih nuspojava (mučnina u 2 pacijenta na ASU), pa se podnošljivost može oceniti dobrom.

Zaključak: Terapija ASU pokazala je značajan simptomatski efekat u pacijenata sa OA kolena, sa početkom delovanja nakon drugog meseca unošenja i rezidualnom efikasnošću i 2 meseca nakon prestanka terapije. Za procenu strukturnih efekata analizom radioloških parametara (JSN) potrebno je više pacijenata kao i duži period monitoringa. U odnosu na efekte, cenu i dobru toleranciju može se koristiti kao pomoćna terapija u lečenju artroze kolena.

P 27.

VISKOSUPLEMENTACIJA U ARTROZI KOLENA

Radmila Jovičević

Specijalističko internistička ordinacija „Jovicević“, Užice

Uvod: Lecenje injekcijama hijalurona (HA ranije poznat kao hijaluronska kiselina) u periferne zglobove poznato je kao viskosuplementacija. Najcesce se primenjuje u lecenju pacijenata sa artrozom kolena. Osnovna funkcija HA je viskoelastična zaštita hrskavice, smanjenje bola, poboljšanje pokretljivosti, normalizacija zglobnog metabolizma preko povećanja viskoznosti zglobne tečnosti, stimulacije sinteze endogene hijaluronske kiseline, inhibicije zapaljenja i osobenosti pufera. Do sada nema dokaza koji bi potvrdili da viskosuplementi bitno uticu na tok i ishod artroze. Veliki broj kontrolisanih klinickih ispitivanja pokazao je znacajno pozitivne rezultate u održavanju biomehanike zgloba. Vodić za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Dijagnoza i lečenje osteoartroze (2012) Udruženja reumatologa Srbije preporučuje lečenje gonartroze viskosuplementima.

Cilj rada: Da se prikaze sopstveno iskustvo u lecenju pacijenata sa osteoartrozom kolena viskosuplementom i terapijska efikasnost razlicitih modaliteta lecenja.

Materijal i metode: Prospektivna klinicko epidemioloska studija tokom 2012 i 2013 godine kod pacijenata lecenih u Specijalisticko internistickoj ordinaciji Jovicevic Uzice koji su imali dijagnozu primarne gonartroze po ACR kriterijumima, a radioloski II-III stadijum po Kellegren-Lawrence. Studijom je obuhvaceno 60 pacijenata vrlo slicnih demografskih i klinickih karakteristika podeljenih u 3 grupe A, B, C po 20 ispitanika. Grupa A je dobila 3 injekcije intrartikularno, Synocrom (20mg/2ml HA) na sedam dana, a grupa B 5 injekcija Synocroma na isti nacin. Grupa C je lecena Glucosaamin sulfatom (GS 1500mg/na dan po 20 dana u mesecu tokom 4 meseca). Efikasnost je vrednovana koriscenjem VAS skale za bol nakon 3 nedelje i 6 meseci primene terapije.

Rezultati: Tokom 2012 i 2013 godine provedeno je ispitivanje kod 60 pacijenata 45 zena i 15 muskaraca sa gonartrozom prosečne starosti 60 godina (od 52-70 god) sa prosečnim trajanjem bolesti 9,5 godina. Inicijalni VAS boli se kretao prosečno oko 60mm. Nakon 3 nedelje u grupi A kod 4 pacijenta nije bilo terapijskog efekta, a posle 6 meseci jos kod 6 doslo je do recidiva bolesti (50%). Grupa B kod 2 pacijenta posle 3 nedelje nije bilo terajjskog efekta, a posle 6 meseci jos kod 3 je doslo do recidiva. U grupi C nakon 3 nedelje 10 pacijenata nije imalo povoljan terapijski odgovor, a posle 6 meseci jos 5 se zalilo na iste tegobe (75%).

Zaključak: Studija je pokazala da je viskosuplementacija znacajno poboljasala klinicke simptome obolelih od gonartroze. Bolji efekat u smislu smanjenja boli i poboljsane opsega pokreta kolena je nakon i.a. aplikacije 5 injekcija natrijum-hijaluronata.

P 28.**UTICAJ BISFOSFONATNE TERAPIJE NA PORAST MINERALNE KOŠTANE GUSTINE KOD ŽENA SA RAZLIČITOM DUŽINOM TRAJANJA MENOPAUIZE***I. Aleksić, S. Milenković, J. Nedović, B. Stamenković, V. Živković, S. Stojanović**Klinika za reumatologiju Instituta „Niška Banja“*

Uvod: Ključni faktor u patogenezi postmenopauzalne osteoporoze je nedostatak estrogena. Estrogeni štite kost od osteoporoze indirektno, tako što stimulacijom sinteze kalcitonina inhibiraju resorpciju kosti, i direktno, preko estrogenih (E2) receptora kao i povećanjem sinteze osteoprotegerina (OPG) u osteoblastima i stimulisanjem aktivnosti osteoblasta. Osteoklastogenezi doprinosi i povećanje lučenja parathormona u menopauzi.

Cilj rada: Utvrditi efekat bisfosfonatne terapije kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom i različitom dužinom trajanja menopauze.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 96 postmenopauzalnih žena koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju prevencije osteoporoze. Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“. Svim ispitanicama je određivana mineralna koštana gustina na lumbalnoj kičmi i kuku, DXA metodom na aparatu Hologic Discovery i to pre i nakon godinu dana primene terapije bisfosfonatima (Alendronat 70mg nedeljno, Vitamin D 800 IU dnevno).

Rezultati: Prema dužini trajanja menopauze ispitanice su bile podeljene u 3 grupe. Prvu grupu činile su ispitanice sa trajanjem menopauze do 5 godina (32 ispitanice), drugu grupu od 6 do 10 godina (28 ispitanica) i treću grupu ispitanice sa trajanjem menopauze 11 i više godina (36 ispitanica).

Prosečna vrednost T-scora (BMD) je bila najveća kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina i iznosila je $-2,84 \pm 0,31$ ($0,732 \pm 0,033$ g/cm²), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina: $-2,98 \pm 0,57$ ($0,724 \pm 0,064$ g/cm²), a najmanja kod žena sa menopauzom od 11 i više godina: $-3,03 \pm 0,56$ ($0,713 \pm 0,064$ g/cm²). ANOVA i Danetov test nisu pokazali da su razlike između ovih vrednosti statistički značajne.

Prosečna vrednost T-scora (BMD) je i nakon 12 meseci terapije bila najveća kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina i iznosila je $-2,56 \pm 0,36$ ($0,765 \pm 0,039$ g/cm²), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina: $-2,72 \pm 0,60$ ($0,749 \pm 0,065$ g/cm²), a najmanja kod žena sa menopauzom od 11 i više godina: $-2,78 \pm 0,53$ ($0,736 \pm 0,056$ g/cm²), ali ANOVA i Danetov test nisu pokazali postojanje značajnih razlika između ovih vrednosti.

Vrednosti T-scora su tokom terapije najviše porasle kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina ($0,284 \pm 0,206$), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina ($0,260 \pm 0,219$), a najmanje kod žena sa menopauzom od 11 i više godina ($0,250 \pm 0,224$). ANOVA i Danetov test nisu pokazali da su razlike između ovih vrednosti statistički značajne.

Vrednosti BMD su tokom terapije najviše porasle kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina ($0,033 \pm 0,023$ g/cm²), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina ($0,025 \pm 0,026$ g/cm²), a najmanje kod žena čija je menopauza trajala 11 i više godina ($0,023 \pm 0,024$ g/cm²), ali ANOVA i Danetov test nisu pokazali da su razlike između poređenih grupa statistički značajne.

Zaključak: Porast mineralne koštane gustine nakon 12 meseci terapije bisfosfonatima bio je statistički značajan u sve tri poredjene grupe.

Efekat bisfosfonatne terapije (povećanje mineralne koštane gustine) je bio najveći kod ispitanica sa dužinom trajanja menopauze do 5 godina, ali bez statističke značajnosti među poredjenim grupama.

P 29.

PRIMENA PELODOTERAPIJE KOD PACIJENATA SA DEGENERATIVNIM OBOLJENJEM ZGLOBA KOLENA

*Rozita Filipov, Katarina Marković, Mirjana Karadzić, Slavica Kozomara, Valentina Zivković, Milena Stoičkov i Zorica Jeftić
Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja”*

Uvod: Degenerativne promene se mogu javiti u svakom zglobu. Imajući u vidu činjenicu da su promene posledica većeg opterećenja, razumljivo je da su najčešće zahvaćeni noseći zglobovi- koleno i kuk, kao i kičmeni stub. U početnom stadijumu artroza po pravilu ne izaziva bilo kakve tegobe, dok kasnije može da prouzrokuje sledeće tegobe: bolove na početku kretanja, bolove pri opterećenju, krepitacije i ograničenu pokretljivost. Koleno zglob je dosta opterećen već samom telesnom težinom, ali je izložen i drugim značajnijim opterećenjima. Gonartroza se daleko češće javlja kod žena nego kod muškaraca. Urođene ili stečene deformacije zglobova („X” ili „O” noge) čija je posledica promena osovine, dovode do jednostranog opterećenja i samim tim do značajnog preopterećenja dela hrskavice. Ovaj proces je izraženiji kod gojaznosti. S obzirom da je oboljenje progresivnog karaktera važno je usporiti njegov tok i prevenirati invalidnost do koje može doći.

Cilj rada je ispitivanje i upoređivanje efekta peloidoterapije i dijadiamskih struja kod pacijenata sa gonartrozom. Dijagnoza bolesti je postavljena na osnovu anamnestičkih podataka, radiološkog nalaza i laboratorijskih analiza.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 78 pacijenata, 58 žena i 20 muškaraca, starosti od 38 do 76 godina. Prema primeni terapijskih procedura pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: pacijetni prve grupe (n=39) u terapiji su imali lokalne aplikacije peloida, hidro i kineziterapiju. Druga grupa (n=39) je u terapiji imala dijadiamske struje, hidro i kineziterapiju

Rezultati: Radi procene terapijskog efekta pre i posle terapije praćeni su sledeći parametri: bol, obim pokreta u zglobu kolena i mišićna snaga m. quadriceps-a. Dobijene vrednosti na kraju tretmana u odnosu na vrednosti s početka tretmana testirali smo Studentovim T-testom. U obe grupe pacijenata prisutno je statistički značajno poboljšanje u smislu smanjenja bola, povećanja obima pokreta i snage m. quadriceps-a ($p < 0.001$). Upoređujući prvu i drugu grupu utvrđeno je veće povećanje obima pokreta kod prve grupe (koja je imala aplikacije peloida), ali bez statistički značajne razlike.

Zaključak: Lečenje gonartroze primenom peloida i dijadiamskih struja uz hidro i kineziterapiju dovodi do smanjenja bola i jačanja snage m. quadriceps-a, ali je primena peloidoterapije dovela i do većeg povećanja obima pokreta.

P 30.

KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENTKINJA SA OSTEOPOROTIČNIM VERTEBRALNIM FRAKTURAMA

Snežana Tomašević-Todorović¹, Stefan Čubrilo², Ksenija Bošković¹, Aleksandar Knežević¹, Slobodan Pantelinac¹, Danka Petrović¹.

¹Medicinski fakultet, Univerzitet Novi Sad, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, KCV,

¹²Medicinska rehabilitacija, Medicinski fakultet, Novi Sad

Uvod: Kvalitet života podrazumeva subjektivnu percepciju pojedinca o uticaju bolesti i primenjene terapije na njegovu fizičku i radnu sposobnost, telesno, psihičko i socijalno blagostanje.

Cilj rada: Procena kvaliteta života pacijentkinja sa osteoporozom i prisutnim vertebralnim frakturama kao posledicom bolesti, u odnosu na pacijentkinje bez vertebralnih fraktura.

Materijal i metode: Studija je koncipirana kao studija preseka u koju je uključeno 60 pacijentkinja, prosečne starosti ($64,85 \pm 7,55$ godina). Eksperimentalnu grupu je činilo 30 pacijentkinja sa osteo-

porozom i prisutnim vertebralnim frakturama, a kontrolnu grupu 30 pacijentkinja sa osteoporozom, ali bez prisutnih vertebralnih fraktura. Ispitivanje je sprovedeno u Klinici za medicinsku rehabilitaciju, Kliničkog centra Vojvodine. Za procenu kvaliteta života je korišćen upitnik QUALEFFO-41.

Rezultati: Dobijeni rezultati ukazuju da pacijenti sa vertebralnim frakturama imaju značajno umanjen kvalitet života u odnosu na kontrolnu grupu. Utvrđene su visoko statistički značajne razlike ($p < 0,01$) između ispitivanih grupa u pojedinim aspektima kvaliteta života kao što su bol, svakodnevne aktivnosti, obavljanje kućnih poslova i pokretljivost, kao i statistički značajne razlike u ocenama kvaliteta života za aspekte slobodno vreme i društvene aktivnosti, shvatanje zdravstvenog stanja ($p < 0,01$). Pacijenti sa frakturama se nisu međusobno razlikovali u pojedinim aspektima kvaliteta života u odnosu na nivo preloma.

Zaključak: Pacijenti sa vertebralnim frakturama imaju brojna ograničenja usled bola i lošijeg fizičkog funkcionisanja u odnosu na osobe bez osteoporotičnih fraktura, te u cilju poboljšanja njihovog kvaliteta života treba osmisliti individualizovan multimodalni terapijski pristup.

P 31.

ODNOS STAROSTI, INDEXA KOŠTANE MIKROARHITEKTURE (TBS) I MINERALNE KOŠTANE GUSTINE (BMD) KOD ZDRAVIH ŽENA U MENOPAUI

S. Novković¹, G. Marinković², S. Prodanović¹, M. Terek¹, M. Panić¹

¹Institut za reumatologiju, ²Dom zdravlja Zvezdara, Beograd, Srbija

Cilj rada: Proceniti odnos između starosti, vrednosti TBS-a i BMD-a, kod zdravih postmenopausalnih žena.

Metode: U studiji preseka ispitano je 257 zdravih žena u menopauzi, kod kojih je urađen osteodenzitometrijski (DXA) pregled na lumbalnoj (L) kičmi i kuku, uz istovremeno merenje TBS scorea na L kičmi. Iz ispitivanja su isključene sve osobe sa faktorima rizika, koji bi mogli da utiču na koštanu mikroarhitekturu (upotreba glikokortikoida, predhodni prelomi, sistemske bolesti, prekomerna upotreba alkohola i cigareta, kao i korišćenje lekova sa negativnim uticajem na metabolizam kostiju). Statistička obrada rađena je u SPSS sistemu, odgovarajućim statističkim metodama.

Rezultati: Prosečna starost u ispitivanoj grupi iznosila je $64,3 \pm 7,9$ god., vrednost BMD L kičme bila je prosečno $0,859 \pm 0,153$ gr/cm², dok je BMD kuka imao prosečnu vrednost $0,795 \pm 0,123$ gr/cm². Vrednost TBS-a prosečno je iznosila $1,223 \pm 0,101$. Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između TBS-a i BMD L kičme ($r = 0,487$, $p < 0,001$) i između TBS-a i BMD kuka

($r = 0,292$, $p < 0,001$). Značajna negativna korelacija zabeležena je poređenjem starosti i TBS-a ($\rho = -0,218$, $p < 0,001$), kao i starosti i BMD-a kuka ($\rho = -0,201$, $p < 0,001$), dok starost i BMD L kičme nisu značajno korelisali ($\rho = -0,003$, $p = 0,959$).

Zaključak: Svaka promena mineralne koštane gustine (BMD) lumbalne kičme i kuka izaziva promenu indexa koštane mikroarhitekture (TBS) u istom smeru. Sa starenjem dolazi do smanjenja vrednosti indexa koštane mikroarhitekture (TBS) i vrednosti mineralne koštane gustine (BMD) kuka. Nije bilo značajnih varijacija vrednosti mineralne koštane gustine (BMD) lumbalne kičme sa godinama starosti, što može da ukaže na napredovanje degenerativnih promena kičmenog stuba. TBS je nezavistan parametar, koji ima potencijalu dijagnostičku vrednost sam po sebi, ne uzimajući u obzir BMD.

P 32.

URATNI ARTRITIS I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA , DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV- Prikaz slučaja

Zlatica Petković¹, Jana Mirković¹, Tatjana Novaković¹, Srbislava Milinić¹, Ljiljana Smiljić¹, Vojkan Nestorović¹, Bogdan Dejanović¹, Gordana Nikolić¹ Maks Fajertag³, Biljana Kostić-Inić⁴

¹Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet , Kosovska Mitrovica

²Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

³Dom zdravlja Gračanica

Uvod: Uratni artritis nastaje kao posledica inflamacijskog odgovora organizma na kristale monatrijum urat monohidrata koji se formiraju kod ljudi sa hiperurikemijom, odnosno, kao posledica kristalizacije mokraćne kiseline unutar zglobova, burzi ili tetivih ovojnica. Na smanjenje ekskrecije mokraćne kiseline utiču i pojedini lekovi. Pre svih su to tiazidni diuretici, diuretici Henleove petlje i beta blokatori.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa uratnim artritismom i arterijskom hipertenzijom.

Materijal i metode: podaci su prikupljeni kliničkim, laboratorijskim i ehosonografskim ispitivanjem bolesnika.

Rezultat: Pacijent 62 godine starosti, je hospitalizovan zbog otoka kolena i skočnih zglobova, i bolova u laktovima i stopalima. Unazad 10 godina leči se od uratnog artritisa.

Lečen je kontinuiranim dozama Pronizona koja je naglo prekinuta pre dva meseca , a doza Alopurinola povećana na 300 mg dnevno, što se poklapa sa pogoršanjem gore navedenih zglobova. TA 180/100 mmHg. Unazad 12 godina zna za povišene vrednosti krvnog pritiska, koje su se u početku javljale u paroksizmama. U nekoliko navrata bolnički je ispitivan zbog pokušaja regulisanja krvnog pritiska i isključivanja sekundarne hipertenzije; testovi procene bubrežne funkcije bili su uredni (nivo renina i aldosterona, klirens kreatinina, glomerularna filtracija, statička i dinamička scintigrafija bubrega sa kaptoprilskim testom). Hormonske analize sa dnevnim profilom isključile su postojanje endokrinološki indukovanu hipertenziju. Pacijent tretiran maksimalnim dozama ACE inhibitora, beta blokatora, Ca antagonista, tiazidnih diuretika, kao i AT1 blokatora. Uprkos navedenoj terapiji i dalje su negativne vrednosti krvnog pritiska. Reumatološki nalaz- artritis oba TC zgloba i levog kolena, burzitis olekranona desno. Tofusi na ušnim školjkama i u obe burze olekranona. Lab. analize: SE 96, HGB100, Er 3,5, Le 6,9. Tr 329, Glikemika 4,6. Urea 11,3. Kreatinin 144...127. ALP 50, AST 21, ALT 12, gama GT 21, Acidum uricum 516...443, LDH 322, CK 98. K 4,8, Ca 2,15, jonizovani ca 1,2. P 1,72. Klirens kreatinina 0,86 ml/sec. Acidum urikum u urinu 1,38 mmol/24h. RTG šaka: uzure u zglobnim okrajcima MCP III desne šake. Ciste u stiloidnim nastavcima ulni. RTG stopala: ciste u zglobnim okrajcima MTP I sa tibijalne strane. Mekotkivna senka lateralno od MTP V desno. Eho abdomena: jetra uvećana (uzdužni promer 20 cm), hipoehogena.

Zaključak: Nagli prekid kortikosteroidne terapije i povećanje doze Alopurinola dovelo je do provo-
ciranja pogoršanja artritisa. Uratni artritis udružen sa arterijskom hipertenzijom, predstavlja veliki
dijagnostički i terapijski izazov.

P 33.**KOMORBIDITETI U GIHTU I ANALIZA TERAPIJE U NAŠIM USLOVIMA***Skakić Vlado¹, Tasić Ivan¹, Skakić Aleksandar²**¹Institut za rehabilitaciju Niška Banja, Klinički centar Niš²*

Uvod: Zadnjih godina se sve više obraća pažnja na udruženost gihta i brojnih komorbiditeta, gde dominiraju kardiovaskularne bolesti. Veza ovih obolenja je složena, ali sigurno je da negativno utiče na tok i prognozu gihta kao i na izbor terapije. Brojne analize ukazuju na neadekvatnost terapije ove bolesti.

Cilj rada: Frekvencija udruženih bolesti u gihtu i analiza terapije blokatorom ksantin oksidaze alopurinolom.

Materijal i metode: Retrospektivnom analizom obuhvaćeno je 100 ambulantnih bolesnika, kod kojih je postavljena dijagnoza gihta (M10), a lečenih u Institutu za rehabilitaciju Niška Banja. Prosečna starost naše grupe pacijenata bila je 56,6 godina a trajanje bolesti od postavljanja dijagnoze bilo je prosečno 4,3 godine. Kod navedenih pacijenata su identifikovani komorbiditeti (hipertenzija, dijabetes melitus, gojaznost, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemijom, preživeli infarkt i moždani udar, srčana bajpas operacija, hronična bubrežna insuficijencija prisustvo tofa).

Rezultati: Muškarci su bili činili većinu u ispitivanoj grupi pacijenata (97%). Najzastupljeniji komorbiditeti su hipertenzija (78%), hiperholesterolemija (69%), hipertrigliceridemija (64%), gojaznost (27%), dijabetes melitus (20%), hronična bubrežna insuficijencija (19%), preživeli infarkt (11%), moždani udar (10%), srčana bajpas operacija (9%), prisustvo tofa u (9%) pacijenata. Samo 59% obolelih od gihta je primalo terapiju blokatorom ksantin oksidaze (alopurinolom), sa prosečnom dozom leka oko 185 mg, što je rezultovalo da prosečna vrednost urikemije u ispitivanoj grupi bude 477 mikromola/L.

Zaključak: Giht je bolest koja je u našim uslovima praćena brojnim komorbiditetima čije prepoznavanje je od važnosti za dalje lečenje i prognozu ovih bolesnika. Analiza potvrđuje stavove da se gihtu ne pridaje dovoljna pažnja, a upotreba lekova je nedovoljno zastupljena kod svih pacijenata kojima je indikovana i subdozirana.

P 34.**DA LI REUMATSKI BOL IMA NEUROPATSKE OSOBINE?***Ivan Jeremić¹, Snežana Novković¹, Nada Đurović¹, Aleksandra Kadić¹, Snežana Baltić¹**¹Institut za reumatologiju, Beograd*

Cilj ispitivanja je bio pronalaženje elemenata neuropatskog bola kod tri grupe pacijenata: sa reumatoidnim artritisom (RA), osteoartritisom (OA) i primarnom fibromijalgijom (FM).

Metod: Ispitivanjem je obuhvaćeno 54 pacijenata obolelih od RA koji su koristili uz klasične bolest modifikujuće lekove i anti-TNF terapiju; 46 pacijenata sa OA kolena i/ili kukova i 15 pacijenata koji se leče od FM. Kortikosteroidi nisu aktuelno korišćeni ni u jednoj grupi ispitanika. Prikupljeni su socijalno-demografski podaci i podaci o bolestima; klinički parametri (vizuelno-analogne skale bola (VAS), podaci o simptomima neuropatskog bola), kao i podaci o trenutnoj i ranijoj terapiji protiv bolova.

Rezultati: Pacijenti sa FM saopštavaju najjači intezitet bolova prema VAS skalama: za bol u momentu ispitivanja, kao i za najjači i prosečan bol u protekle 4 nedelje. U istoj grupi ispitanika se beleži postojanje najvećeg broja bolnih mesta, kao i najviše ocenjeno prisustvo najvećeg broja deskriptora neuropatskog bola.

Zaključak: Svi ispitanici koji imaju RA su pokazali simptome isključivo nociceptivnog bola; većina obolelih od OA (84.8%) imaju bol nociceptivnih odlika, dok većina pacijenata sa FM (66.7%) ima neke od neuropatskih elemenata u svom hroničnom bolnom stanju.

P 35.

HIPERFEREMIJSKI SINDROM-PRIKAZ BOLESNIKA

Branislava Glišić, Silvija Stević-Carević, Bojana Knežević

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Povišene serumske koncentracije feritina se nalaze kod bolesnika sa različitim zapaljenskim bolestima i smatraju se odrazom akutne inflamacije. Nagomilana saznanja ukazuju da sindrom aktivacije makrofaga, Stilova bolest u odraslih, katastrofični antifosfolipidni sindrom i septički šok mogu klasifikovati u "hiperferemijski sindrom".

Cilj rada: Cilj ovog rada je da se prikaže slučaj bolesnice kod koje su dijagnostikovana Stilova bolest u odraslih i sindrom aktivacije makrofaga.

Rezultati: Bolesnica LR, u dobi od 36 g. se razbolela naglo početkom maja meseca 2014.g. pojavom febrilnosti, gušoboljom, difuznom makulopapuloznom ospom i poliartritisom. U analizama krvi su konstatovani ubrzana sedimentaciju eritrocita, visok CRP, leukocitoza, anemija i znaci lezije jetre. lečena je antibioticima, nesteroidnim antireumaticima i glukokortikoidima bez efekta. Nakon dve sedmice registruje se leukocitoza do $68 \times 10^9/L$, anemija sa vrednostima $Er 2,33 \times 10^{12}/L$, Hb do 64 g/L, trombocitopenija do $10 \times 10^9/L$, porast serumskih enzima: AST 2213 U/L, ALT 841 U/L, LDH 11844 U/L, ALP 416 U/L i GGT 817 U/L. Zbog sumnje na sistemska bolest vezivnog tkiva je upućena u Vojnomedicinsku akademiju. Pri prijemu je bila visoko febrilna sa difuznom makulopapuloznom ospom, enantemom i poliartritisom. U laboratorijskim analizama je konstatovana leukopenija $1.7 \times 10^9/L$, anemija sa $Er 2,6 \times 10^{12}/L$, Hb do 74 g/L, trombocitopenija do $48 \times 10^9/L$, znaci lezije jetre sa AST 100 U/L, ALT 108 U/L, LDH 1325 U/L a ALP do 258 U/L. Tada izmerena koncentracija feritina u serumu je iznosila 4220 ug/L. U mijelogramu je vidjena hemofagocitoza. Bolesnica je smeštena u sterilni blok. Lečena je visokim dozama glukokortikoida, intravenskim imunoglobulinima uz antibiotike i antimikotike. I pored terapije je sve vreme febrilna, ali se beleži normalizovanje krvne slike i transaminaza. U terapiju je uveden Vepesid na koju terapiju je postala afebrilna. Posle dve sedmice ponovo se javlja febrilnost, u krvnoj slici se beleži leukocitoza $17 \times 10^9/L$, a nakon 5 dana leukopenija do $3.5 \times 10^9/L$, AST do 685 U/L, ALT 1042 U/L, LDH 1610 U/L, porast triglicerida sa 1.02mmol/L na 2.88mmol/L i feritina na 133000 ug/L. Trokom tri dana su primenjene pulsne doze metilprednisolona. Dana 09.07.2014.g. u terapiju je uveden Ciklosporin A u dozi od 5 mg/kg TT. Narednog dana bolesnica postaje afebrilna. Na dan otpusta iz naše Klinike 23.07.2014.g. krvna slika i enzimi jetre su u normalnim granicama, a koncentracija+ feritina na 4320 ug/L.

Zaključak: Stilova bolest u odraslih i hemofagocitni sindrom imaju slične kliničke i biohumoralne karakteristike, kao i dobar odgovor na sličan terapijski pristup. U prikazanom slučaju se najverovatnije radi o Stilovoj bolesti u odraslih u toku čije evolucije je došlo do ispoljavanja hemofagocitnog sindroma. Koncentracija feritina u serumu je u prikazanom slučaju korelirala sa manifestacijama i Stilove bolesti i hemofagocitnog sindroma. Koncentraciju feritina svakako treba razmatrati kao parametar koji utiče na težinu kliničke slike, terapijski odgovor i prognozu bolesti.

P 36.**HRONIČNI POLIHONDritis -prikaz bolesnika-***Bojana Knežević, Ksenija Božić, Silvija Stević-Carević, Gorica Ristić,**Milan Petronijević, Branislava Glišić, Dušan Stefanović.**Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinska akademija, Beograd*

Uvod: Hronični polihondritis je retka sistemska bolest vezivnog tkiva koja se karakteriše rekurentnim epizodama inflamacije i destrukcije hrskavice nosa, ušnih školjki, respiratornog trakta i zglobova, kao i tkiva koja su bogata proteoglikanima-medija arterija, konjunktive i sklera očiju. U 30% bolesnika može se naći druga autoimunska bolest ili malignitet, kao što je karcinom debelog creva, pluća, dojke ili limfom. Bolest se najčešće javlja između 40 i 60 godine života, a incidenca kod muškaraca i žena je ista. Zbog nespecifičnih tegoba kao što su febrilnost i opšta slabost kasni se sa postavljanjem dijagnoze pa je prosečno vreme do dijagnoze 2,9 godina. Dijagnoza hroničnog polihondritisa se zasniva na Mc Adamovim dijagnostičkim kriterijumima. Kako respiratorne, kardiovaskularne, bubrežne i neurološke komplikacije ove bolesti mogu da ugroze život važna je rana dijagnoza i terapija. Lečenje kortikosteroidima uz uvođenje Metotrexata ili Dapsona predstavlja osnov terapije.

Cilj rada: je da se prikaže slučaj bolesnice kod koje je nakon 6 godina polimorfnih tegoba dijagnostikovao hronični polihondritis.

Prikaz bolesnika: Prve tegobe kod bolesnice ženskog pola u dobi od 63g. počinju pre 6 godina poliartritisom, povremenom febrilnošću, opštom slabošću i malaksalošću. Pregledana je od strane reumatologa koji je postavio sumnju na reumatoidni artritis i lečena je povremenom primenom depopreparata kortikosteroida sa povoljnim kliničkim odgovorom. U daljem toku su se javljali česti episkleritisi uz recidive poliartritisa, bila je bez terapije. Jula 2013 g. dolazi do konduktivnog oštećenja sluha levo, a potom i do hondritisa prvo leve a potom i desne ušne školjke. Hospitalizovana je u Klinici za reumatologiju VMA januara 2014g. kada je u fizikalnom nalazu viđen episkleritis desnog oka, otečenost i eritem obe aurikule kao i artritis levog lakta, oba kolena, levog skočnog zgloba i pojedinih MCP i PIP obe šake. U laboratorijskim analizama: pozitivni biohumoralni markeri zapaljenja, normocitna anemija, leukocitoza, RF, ANA, anti CCP at, cANCA, pANCA, CIK, anti dsDNA at, anti Ro at, anti La at su bila negativna. Učinjena su dodatna ispitivanja: mijelogram, RTG s/p, testovi plućnih funkcija, eho srca, eho abdomena, eho vrata, scintigrafija skeleta koja su isključila postojanje druge sistemske bolesti vezivnog tkiva, hematološke, infektivne bolesti ili solidnog malignog tumora. Na radiografiji perifernih zglobova nisu videne erozivne promene. Pregledom oftalmologa je potvrđen episkleritis desnog oka a pregledom ORL utvrđeno je konduktivno oštećenje sluha levo kao i otihondritis oba uha. Postavljena je dijagnoza hroničnog polihondritisa na osnovu 4 od 6 kliničkih kriterijuma prema Mc Adamu: simetrični otihondritis, seronegativni neerozivni artritis, episkleritis, konduktivno oštećenje sluha. Započeto je lečenje Methylprednisolonom u dozi 1 mg/kg sa postepenim smanjivanjem doze do doze od 10 mg dnevno, a u terapiju je uveden Metotrexat u dozi od 10 mg jednom nedeljno sa postepenim povećanjem doze do 17,5 mg jednom nedeljno. Na primenjenu terapiju subjektivno se dobro osećala, tokom sledećih 6 meseci praćenja došlo je do normalizacije biohumoralnih markera zapaljenja i kliničkog poboljšanja sa povlačenjem artritisa, episkleritisa i otihondritisa.

Zaključak: Hronični polihondritis i dalje je relativno nepoznata i retka bolest što objašnjava kašnjenje u postavljanju dijagnoze. Uprkos stalnom napretku u poznavanju sistemskih bolesti vezivnog tkiva, hronični polihondritis kao bolest koja je potencijalno letalna predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za lekare.

P 37.

PROJEKAT EULARA: PREVALENCIJA SPONDILOARTRITISA U CENTRALNOJ SRBIJI

Mirjana Zlatković-Švenda¹, Roksanda Stojanović^{1,2}, Sandra Grujičić-Šipetić^{2,3}, Ljiljana Šolević⁴, Vera Petrović⁵, Danijela Nerić-Porubović⁶, Vesna Ristanović⁶, Francis 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 and Université de Lorraine, Nancy, France

Uvod: Postoji potreba da se omoguće uporedivi rezultati prevalencije spondiloartritisa (SpA) u Evropi, što je ostvareno projektom Evropske Lige za borbu protiv reumatskih bolesti (EULAR).

Cilj: Odrediti prevalenciju spondiloartritisa u centralnoj Srbiji i njenim regionima, u okviru studije EULAR-a.

Metode: U fazi detekcije, preveden i validiran Upitnik (1), sproveo je 30 obučanih anketara na 6213 telefonskih pretplatnika iz urbane populacije 4 grada centralne Srbije: Beograd u severnom delu i tri grada u južnom delu, dva u centralnom regionu: Čačak (Moravički okrug) i Kruševac (Rasinski okrug) i jedan u zapadnom regionu: Užice (Zlatiborski okrug). U fazi potvrđivanja, za bolesnike koji su naveli da boluju od SpA, dijagnoza je potvrđena kontaktom sa nadležnim reumatologom, dok je za sumnjive osobe zakazan reumatološki pregled. Rezultati prevalencije su direktno standardizovani prema starosti i polu u odnosu na populaciju centralne Srbije (popis stanovništva 2002).

Rezultati: Uspešno je anketirano 63,6% ispitanika. Reumatolog je drugi put pozvao 571 osobu, gde je dijagnoza potvrđena kod 16 osoba (11 sa ranije postavljenom dijagnozom i 5 sa novopostavljenom dijagnozom). Prevalencija SpA standardizovana u odnosu na populaciju centralne Srbije iznosi: 0,32% (95% interval poverenja-IP: 0,14-0,50), odnosno 0,34% (95% IP 0,04-0,64) za muškarce i 0,31% (95% IP: 0,09-0,53) za žene. Prevalencija SpA u Beogradu je 0,28% (95% IP 0,08-0,48), a u južnim gradovima centralne Srbije 0,42% (95% IP 0,02-0,82). U Srbiji, prevalencija ankilozirajućeg spondilitisa je 0,08% (95% IP 0,03-0,13), psorijaznog artritisa 0,09% (95% IP 0,03-0,15), reaktivnog artritisa (morbus Reiter) 0,10% (95% IP 0,04-0,16), enteropatijskog artritisa (povezanog sa inflamatornim bolestima creva) 0,03% (95% IP 0,00-0,06) i nediferentovanih spondiloartritisa 0,02% (95% CI 0,00-0,05).

Zaključci: Prevalencija SpA u Srbiji u skladu je sa rezultatima u Francuskoj (2), ali je niža nego u Litvaniji (3). Prevalencija SpA u severnom gradu centralne Srbije niža je nego u južnim gradovima. U našem uzorku, jedna trećina obolelih od SpA nije ranije bila dijagnostikovana.

Reference:

1. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Milenkovic MP, Vlajinac HD, Le Bihan E, Guillemin F. Adaptation and validation of a telephone questionnaire – Serbian version for case detection of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy (multicentric Eular study). Clin Exp Rheumatol. 2007; 25(1): 75-84.
2. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005 Oct;64(10):1431–35.
3. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, Morvan J, Dadonienė J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. Scand J Rheumatol. 2008 Mar-Apr;37(2):113–9.

P 38

UDRUŽENA POJAVA RABDOMIOLIZE I POLIARTRITISA KOD ISTE BOLESNICE*Nikola Roganović**Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Rabdomioliza je stanje ubrzanog propadanja mišićnog tkiva, koje je pre svega praćeno naglim skokom kreatin kinaze, dok poliartritis podrazumeva bilo koji artritis koji zahvata 5 ili više zglobova istovremeno.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa istovremenom pojavom rabdomiolize i poliartritisa.

Materijal i metode: Bolesnica, T.M., stara 35 godina, iz Beograda.

Početkom marta ove godine je došlo do pojave povišene temperature (do 40 C), malaksalosti, kašlja, vrtoglavica i prolivastih stolica, bolnih otoka šaka, potkolenica, stopala i leve podlaktice.

Sredinom marta ove godine je prvi put hospitalizovana u Institutu za reumatologiju, kada je registrovana izražena rabdomioliza sa progresivnim rastom CK, koji je išao i do 26.000 (praćen porastom LDH i transaminaza). Pod sumnjom na polimiozitis je započeta terapija pulsni dozama glikokortikoida, na koju je odlično odreagovala. Imunoserološke analize nisu išle u prilog idiopatske inflamatorne miopatije, a rađeni su i tumor markeri, hormoni štitaste žlezde, imunoserološke analize za različite infektivne agense, RTG pluća, UZ abdomena-svi nalazi uredni. EMNG je ukazao na afekciju perifernih nerava udruženu sa centralnom lezijom, te je prevedena na Kliniku za neurologiju KCS radi dalje dijagnostike i terapije. Na otpustu iz naše ustanove, vrednosti CK su spale na 2000, došlo je do značajnog pada LDH i transaminaza, otoci na rukama su se povukli, ali su zaostali bolni otoci potkolenica uz nemogućnost samostalnog uspravljanja i hoda.

Tokom hospitalizacije u Klinici za neurologiju KCS zaključeno je da kod bolesnice postoji samo radikulopatija L4, L5 i S1 i desnostrani karpal tunel sindrom, a nekoliko dana pred otpust iz ove ustanove, došlo je do pojave većeg bolnog otoka i eritema desne potkolenice uz izrazit skok CRP.

Početkom aprila je ponovo hospitalizovana u Institutu za reumatologiju. Rađen je UZ mekih tkiva desne potkolenice: nađen izražen limfedem potkožnog tkiva i suspektan hematoma (gusta tečna kolekcija) uz zadnju ivicu mišića. Registrovana je normalizacija vrednosti mišićnih enzima i opšte stanje bolesnice je bilo znatno bolje, ali je zaostajala povećana vrednost CRP, bolan, tvrdi otok desne potkolenice (primala je Longacef ampule i.m., ali nije bilo poboljšanja lokalnog nalaza) i nemogućnost dorzalne fleksije oba stopala.

Ubrzo je hospitalizovana u Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju KCS gde je lečena pod dijagnozom flegmone desne potkolenice. U više navrata je izdrenirana velika količina gnoja (ukupno oko 10 litara-nije rađena bakteriološka analiza), a potom je urađen i operativni zahvat na desnoj potkolenici.

Bila je na kontroli kod infektologa koji je zbog sumnje na trihinelozu u terapiju uveo Albendazol. Ponovljene lab. analize su bile u granicama normale sem blago sniženog kalcijuma. Bila je na kontroli kod endokrinologa (čekaju se rezultati urađenih hormonskih analiza). Subjektivno se dobro oseća, ali i dalje ima povremene bolove u kostima desne potkolenice i leve šake, i otežano i nepotpuno ekstendira desno stopalo.

Zaključak: Kod bolesnice se najverovatnije radilo o rabdomiolizi i poliartritisu koji su vezani za infektivnu etiologiju, ali je inicijalno postojala i sumnja da se možda radi o nekoj autoimunskih inflamatornih miopatija. S obzirom na gnojnu infekciju desne potkolenice i suspektu trihinelozu, indikovano je opsežnije infektološko ispitivanje. Takođe, potrebno je nastaviti i sa endokrinološkim ispitivanjem.

**SAŽECI RADOVA
IZ PROGRAMA UDRUŽENJA OBOLELIH
OD REUMATSKIH BOLESTI**

REUMATOIDNI ARTRITIS I MENOPAUAZA

Prof.dr Svetlana Vujović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

Regulacija prezentacije antigena predstavlja ključnu tačku za odgovor adaptacije i imunog odgovora tako da ulazak u menopauzu često predstavlja stimulacioni faktor i „okidač“ za nastanak autoimunih bolesti.

Reumatoidni artritis je sistemska bolest vezivnog tkiva sa perzistirajućim sinovitisom, destrukcijom hrskavice, kosti i inflamatornim nezapaljenskim vaskulitisom. Menopauza predstavlja period u životu žene koje se javlja godinu dana posle poslednje menstruacije i odlikuje se promenama vezivnog tkiva, hrskavice, kosti, kardiovaskulnog sistema i inflamatorno je stanje. Vezivno tkivo je zbog prisustva receptora za estradiol osetljivo na sve varijacije ovog hormona. U stanjima deficita estradiola, kakvajemenopauza, smanjena je inkorporacija mukopolisaharida, hidroksiprolina, hijaluronske kiseline, prokolagena, N i C terminalnog peptida. Terapija estroprogestagenima ima antiinflamacijski efekat i u korelaciji se sa autonomnim nervnim sistemom. Estradiol, kao kostimulator, direktno deluje na proizvodnju imunoglobulina od strane T helper 2 limfocita. On indukuje proizvodnju antiinflamacijskih citokina (interleukin 4,5,10,13) i smanjuje inflamaciju medije krvnih sudova. Takođe, estradiol modulise limfoidnu i mijeloidnu diferencijaciju preko proizvodnje citokina, polarizacije T helper limfocita, proizvodnje azotnog oksida i ekspresije MHC klase II. U žena koje udju u menopauzu pre 40. godine života i imaju prevremenu insuficijenciju ovarijuma postoji infiltracija ovarijuma T limfocitima, plazma ćelijama, makrofazima, ćelijama prirodnim ubicama, a abnormalan je broj i funkcija perifernih monocita, T i B ćelija.

Poznavanje navedenih mehanizama značajno menja stav u prilazu terapiji pacijentkinja koje oboljevanju od reumatoidnog artritisa po ulasku u menopauzu.

BOLESNIK KAO PARTNER U LEČENJU

Mirjana Lapčević^{1,2}, Predrag Ostojić^{3,4}, Marija Kosanović¹

¹Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS; ²DZ Voždovac; ³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ⁴Institut za reumatologiju, Beograd

Bolesti mišićno-koštanog sistema i reumatske bolesti su značajan medicinski, socijalni i ekonomski problem zbog svoje učestalosti i posledične nesposobnosti. Od njih boluje svaki četvrti evropljanin. Reumatoidni artritis (RA) je hronična upala zglobova, nepoznatog uzroka, promenljivog toka i trajanja, od koje boluje 0,5-1% svetske populacije. Tri puta češće pogađa žene nego muškarce. Prvi simptomi se najčešće ispoljavaju u srednjoj životnoj dobi. Značajno umanjuje kvalitet života i smanjuje očekivano trajanje života, i do 15 godina. Na prognozu bolesti utiče brzina postavljanja dijagnoze, uvođenje u terapiju lekova koji menjaju tok bolesti (LKTb), hemijskih, potom bioloških, nadoknada vitamina D, promena životnog stila. Neophodna je kontinuirana edukacija izabranih lekara opšte medicine (ILOM) za rano prepoznavanje RA i hitno upućivanje reumatologu. Odmah po postavljanju dijagnoze RA reumatolog uvodi u terapiju LMTb. Cilj lečenja je remisija ili niska aktivnost bolesti. Ako se to ne dostigne za tri meseca, a najkasnije za šest meseci lečenja, terapiju treba korigovati. Reumatolog razmatra dodavanje malih doza glikokortikoida prvoj terapijskoj liniji tokom prvih šest meseci, uz što je moguće brže smanjenje doze. Jedan hemijski LMTb može se za-

meniti drugim ili kombinovati dva istovremeno, a ako i to za šest meseci ne dovede do zaustavljanja toka bolesti uvodi se biološki LMTB. U slučaju neuspeha jedan biološki lek treba zameniti drugim iz iste grupe ili druge, prema individualnim potrebama bolesnika. O ovom protokolu treba da budu u potpunosti obavešteni ILOM i bolesnici. Oboleli od RA, treba da individualno prođe prilagođenu obuku od strane zdravstvenih stručnjaka o istoriji, lečenju i samoupravljanju bolesti u roku od 3 meseca. Ukoliko cilj nije dostignut (remisija ili smanjenje aktivnosti bolesti) onda bi poseta reumatologu trebala biti zakazana u periodu od 3 meseca, a nakon postizanja cilja jednom godišnje. Na početku bolesti, a potom godišnje reumatolog treba da odredi meru napredovanja bolesti kao sto je kombinovani rezultat DAS 28, CDAI ili S-DAI, strukturno oštećenje (koristeći najbolju postojeću metodu, X-ray, MRI, ultrazvuk) i funkcionalni status (npr. HAQ) i učešće u fizičkom radu. Oboleli od RA, trebao bi sa doktorom napraviti plan lečenja koji se proverava tokom svake posete. Između dve posete reumatologu obolelog od RA prati njegov ILOM (propisuje Th predloženu od strane reumatologa, prati laboratoriju, potencijalna neželjena dejstva lekova, komorbiditete, pogoršanje RA, akutne bolest...). Reumatološke jedinice trebaju da obezbede pacijentima informacije (pismeno ili putem web sajta) o načinu na koji mogu da ih kontaktiraju za hitne konsultacije (u slučaju pogoršavanja bolesti, ozbiljnih neželjenih efekata). Pregled komorbiditeta, neželjenih dejstva lekova i faktora rizika bi trebao biti urađen bar jednom godišnje. Ako je remisija stabilna prvo se postepeno ukida kortikosteroid, zatim biološki i na kraj i hemijski LKTB. Komplikacije, naročito na kardiovaskularnom sistemu vezane su za zapaljensku komponentu bolesti i upotrebu kortikosteroida. Ukoliko pacijentima oštećenje mekog tkiva i/ili deformitete zglobova koji mogu da se zaleče operacijom, trebaga uputiti ortopetskom hirurgu u roku od 3 meseca. Bolesnik do detalja u pismenoj formi treba biti obavešten i aktivno kao partner uključen u lečenje. Dobra saradnja između bolesnika i ILOM, bolesnika i reumatologa, ILOM i reumatologa treba da poboljša kvalitet ZZ obolelih od RA.

Ključne reči: Bolesnik, partner, reumatolog, izabrani lekar opšte medicine, reumatoidni artritis

Literatura

1. Mathias Brüggemeier, Thomas Görblich. Reumatoidni artritis. Kada se organizam bori protiv samog sebe. Roche d.o.o., 2007, Beograd. Dostupno na: www.reumatoidniartritis.rs
2. Zdravstvenostatistički godišnjak Republike Srbije 2011. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd, 2012.
3. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, De Roos AJ. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun.* 2012 Dec;39(4):259-71.
4. Predrag O. Pristup bolesnika sa sumnjom na rani hronični artritis. *ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA* 2010; 40 Sadržaj 2: 9-17.
5. Mustar D, Vesovic-Potić V, Ilie M. Procena kvaliteta života u vezi sa zdravljem osoba obolelih od hroničnog artritisa. *Srpski Arhiv Celok Lek* 2004;132 (11-12): 684-9.
6. Lapčević M, Prvanov d, Đorđević S. Procena kvaliteta života obolelih od hroničnih reumatskih oboljenja. *Opšta medicina* 2010;16(3-4):113-123.

BOLESNIKOVE POTREBE

Mirjana Lapčević^{1 23}

¹Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS

²DZ Voždovac,

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Reumatoidni artritis (RA): Join the Fight je inicijativa pokrenuta kao globalna anketa, u 42 zemlje, u svrhu izrade globalnih izvora informacija koji će pomoći u edukaciji osoba koje žive s RA-om, kao i onih koji im pomažu.

Ciljevi ankete bili su: Saznati više o iskustvima bolesnika koji žive s RA i zbrinjavanju njihove bolesti; Proceniti uticaj RA na bolesnikov kvalitet života; Oceniti bolesnikovo znanje o RA-u i saznati kojim se izvorima služe u sticanju informacija o bolesti; Saznati u kojoj se meri bolesnici oslanjaju na različite izvore potpore pri zbrinjavanju RA; Definirati područja na kojima treba kontinuirano unaprijediti edukaciju: znanje o RA-u, pružanje potpore i zbrinjavanje bolesti. Metod: Globalnu anketu bolesnika RA: Join the Fight provela je kompanija Harris Interactive između 14. februara i 11. aprila 2013. Anketni list ispunilo je ukupno 10 171 odraslih osoba s RA-om u 42 zemlje. Ispitanici su uključivani u anketu prvenstveno "online", preko lokalnih udruženja bolesnika, udruženja za promociju zdravlja i udruženja zdravstvenih profesionalaca, a upitnik su ispunjavali "online" ili u štampanom obliku.

Rezultati: Većina bolesnika raspolaže dobrim znanjem o zbrinjavanju RA. Da RA negativno utiče na barem neke aspekte njihovog života navodi 95% ispitanika, 52% navodi negativan utjecaj na njihov posao/karijeru, ili na sposobnost obavljanja posla. Većina bolesnika (91%) vjeruje da ljudi izvan RA zajednice ne znaju kako je živjeti s RA-om. Više od polovine ispitanika učestvuje u aktivnostima udruženja za potporu RA bolesnicima ili udruženjima bolesnika, pri čemu je 1 od 3 učlanjen u neko udruženje bolesnika. Najveća podrška ispitanicima su reumatolozi (60%), članovi porodice (56%), drugi bolesnici s RA (27%). Zanimljivo je da samo 1 od 10 bolesnika s našeg područja razgovara s medicinskom sestrom o zbrinjavanju RA. Velik broj bolesnika (83%) razmjenjuje informacije o RA putem štampanih materijala ili preko mrežnih stranica, ili razgovara s drugima bolesnicima kroz udruženja za podršku. Gotovo svi bolesnici s našeg područja oslanjaju se, prvenstveno na zdravstvene profesionalce, kao izvor informacija u cilju što boljeg poznavanja RA. Većina bolesnika povezuje izostanak boli s kontrolom RA, a samo polovine ispitanika zna da je oštećenje zglobova zbog RA ireverzibilno. Većina ispitanika s našeg područja redovno posećuje reumatologa radi pomoći u zbrinjavanju RA (67%). Svaki drugi ispitanik svestan je da je izuzetno važno voditi računa o oštećenju zglobova (više od 50%), međutim zabrinjavajuće je da samo 29 % daju prednost prevenciji daljnjeg oštećenja zglobova, kao najvažnijem cilju u zbrinjavanju RA. Plan zbrinjavanja bolesti ključan aspekt nadzora nad RA za većinu ispitanika i polazišna tačka i pomoć u kontroli nad progresijom RA. Nažalost svega polovina ispitanika ima plan zbrinjavanja bolesti. **Zaključak:** Potrebno je ohrabriti ljude sa RA iz svih krajeva sveta da počnu međusobno komunicirati, da svoje lične ciljeve podele sa svojim reumatologom i da zajedno s njim rade na donošenju plana zbrinjavanja svoje bolesti. Da bi u tome uspjeli Udruženje reumatologa Srbije i Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije zajedno će napisati Vodič za bolesnike za „Ciljano lečenje „ RA.

Ključne reči: Edukacija obolelih od RA, Uticaj RA na posao i kvalitet života, podrška reumatologa, podrška udruženja bolesnika, vodič za ciljano lečenje RA

Literatura

1. De Witt MPT, Smolen JS, Gossec L et al. Ann Rheum Dis (2011) doi: 10.1136/ard.2010.146662
2. P. Emery, FC Breedveld et al. Ann Rheum Dis 2002; 61:290-297
3. Jaap Fransen, Gerold Stucki et al. Arthritis&Rheum. 49. No 5S. October 15.2003. pp S214 S224
4. MF Bakker, JWG Jacobs et al. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl III); iii56 iii60. Doi: 10.1136/ard. 2007.078360
5. H. Singh. H. Kumar et al. Hindawi Publishing Corporation Arthritis Volume 2011, Article ID 146398. 5 pages doi:10.1155/2011/146398
6. J. S. Smolen, F. C. Breedveld et al. Rheumatology 2003; 42:244-257
7. J. S. Smolen, Daniel Aletaha et al. Ann Rheum Dis 2010; 69:631-637 doi:10.1136/ard. 2009.123919
8. Lapčević M, Prvanov D, Đorđević S. Procena kvaliteta života obolelih od hroničnih reumatskih oboljenja. Opšta medicina 2010;16(3-4):113-123.

REUMATSKE BOLESTI I TRUDNOĆA

Prof. dr Jelena Vojinović

Dečija interna klinika, Klinički centar, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Savremena medicina obiluje velikim brojem terapijskih mogućnosti za lečenje reumatskih bolesti ali pitanje reproduktivnog zdravlja i odnosa prema trudnoći i budućem potomstvu još uvek je stalno prisutan problem svakodnevnog života obolelih. Većina tj. skoro svi oboleli primećuju da njihova bolest utiče na kvalitet i kvantitet odnosa sa partnerima, stavove o trudnoći i odluku o rađanju. Nedostatak validnih medicinskih informacija i preporuka onemogućava lekare da daju adekvatne savete o ovoj temi zbog čega najčešće izbegavaju razgovor sa pacijetima o ovim problemima. Iz ovog razloga postoji jasna potreba da se napravi ozbiljan zaokret u pogledu na trudnoću, i kod lekara i kod obolelih, i to od „stalna opreznost i izbegavanje trudnoće“ prema „podrški planiranoj trudnoći“. Najznačajniji pomak u ovom pravcu bio bi formiranje, pri ustanovama koje se bave lečenjem reumatskih bolesti, multidisciplinarnih savetovaništva (sa učešćem ginekologa, psihologa i reumatoologa) koja bi primenjivala individualni pristup svakom obolelom u zavisnosti od vrste i aktivnosti bolesti kao i lekova kojima se leči. Naime, medicina danas raspolaže pouzdanim podacima o različitom uticaju svake od reumatskih bolesti na generativno zdravlje i sposobnosti, ali i o bezbednosti primene lekova i njihovom potencijalnom uticaju na trudnoću i plod. Dobro izbalansiranim i planiranim terapijskim pristupom moguće je, u skladu sa iskustvima u svetu, postići visoko kvalitetan aspekt i ovog dela života obolelih, posebno žena.

Na nedavno održanom ekspertskom forumu za jugo-istočnu Evropu analizirana je literatura i zauzeti stavovi u pogledu velikog broja nejasnoća vezanih za problem fertiliteta/trudnoće u reumatskim bolestima. Visoka aktivnost bolesti u vreme začeća značajno povećava verovatnoću za pojavu komplikacija u trudnoći kao pojavu komplikacija kod novorođenčeta. Trudnoća dovodi do poboljšanja simptoma i remisije bolesti kod reumatoidnog artritisa ali povećava rizik od pogoršanja i komplikacija u sistemskom lupusu. Najveći broj lekova koji se koriste za lečenje reumatskih bolesti, izuzev ciklofosfamida, ne utiču značajnije na fertilitet. Mnogi lekovi mogu se koristiti čak i tokom trudnoće osim metotrexata, leflunomida i ciklofosfamida. Biološki lekovi mogu da prođu placentu zbog čega je neophodno planirati trudnoću kada se postigne puna remisija bolesti te se ovi lekovi mogu ukinuti.

KURS 1:
STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE
ZA DIJAGNOSTIKU I BEZBEDNO I
EFIKASNO LEČENJE GIHTA

Institut za reumatologiju, Beograd

STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE
ZA DIJAGNOSTIKU I BEZBEDNO I EFIKASNO LEČENJE GIHTA

MARIJA RADAK-PEROVIĆ, MIRJANA ZLATKOVIĆ-ŠVENDA, MAJA ZLATANOVIĆ

Giht je zapaljensko reumatsko oboljenje uslovljeno deponovanjem kristala mononatrium urata u zglobove i druga tkiva. Akutni kristalni artritis mukotrpne težine je najmarkantnije obeležje bolesti i uslov za postavljanje dijagnoze.

Sa prevalencijom bolesti od 1-3% u populaciji odraslih u razvijenom delu sveta, giht je najčešći oblik zapaljenja zglobova. Njegova će se prevalencija povećavati u godinama koje dolaze sa starenjem populacije, promenom higijensko-dijetetskih navika (hiperproteinska dijeta, abuzus alkohola) i povećanom učestalošću metaboličkog sindroma.

Giht je posledica zapaljenske reakcije tkiva na kristale mokraćne kiseline koji se stvaraju u uslovima hiperuratemije (nivoi mokraćne kiseline u serumu veći od 360mikromol/l). Brojni citokini i hemokini su uključeni u zapaljenski proces u gihtu. Njihova aktivacija se odvija na hijerarhijski način, pri čemu se na vrhu hijerarhijske lestvice nalazi IL-1B proizveden od strane rezidentnih ćelija vezivnog tkiva kaskadnom aktivacijom NALP3 inflammasoma.

Zakasnela dijagnoza i/ili nepravilno lečenje obolelih dozvoljavaju nekontrolisani tok bolesti sa razvojem hronične uratne artropatije, nefropatije i manje ili više rasprostranjenim potkožnim depozitima urata, tzv. tophi urici. Kvalitet života i radna sposobnost ovih bolesnika su bitno narušeni kao kod svih drugih hroničnih zapaljenja zglobova.

Dijagnoza gihta se postavlja na osnovu nalaza kristala urata u punknatu sinovijalne tečnosti ili aspiratu tousa, alternativno na osnovu kombinacije kliničkih i laboratorijskih nalaza.

Tabela 1. Sistem bodovanja za dijagnozu gihta na osnovu kliničkih varijabli

Variabla	Bodovi
Muški pol	2.0
Anamnestički podatak o prethodnom artritisu	2.0
Nagli početak	0.5
Crvenilo zgloba	1.0
Zahvat MTP1	2.5
Bar jedna kardiovaskularna bolest	1.5
Mokraćna kiselina >6mg/dl	3.5

Bodovanje: 0-4 dijagnoza gihta je isključena;
5-7 dijagnoza gihta je moguća;
8-13 dijagnoza gihta je verovatna

Polazna klinička slika, laboratorijske analize i imaging obrada pored toga što imaju dijagnostički značaj, identifikuju indikatore za uvođenje hipouratemijske terapije.

Lečenje gihta obuhvata lečenje akutnog napada gihta i lečenje hiperuratemije.

Lečenje akutnog napada gihta je medikamentno i sprovodi se nesteroidnim antiinflamatornim

lekovima (uvek samo jednim lekom) ili u kombinaciji sa kortikosteroidima kod bolesnika sa težim oblicima bolesti, uz oprez i pažljivu procenu rizika ovakvog lečenja (značajno povišen rizik od krvarenja iz digestivnog trakta, kardiovaskularnih i drugih neželjenih pojava). Primenom ovih lekova ubrzava se rezolucija artritisa, ali oni ne utiču na metabolički poremećaj.

1. OSNOVNA PRAVILA LEČENJA AKUTNOG NAPADA GIHTA: Izbor lečenja zavisi od intenziteta tegoba (jačine bola, broja zahvaćenih zglobova) Lečenje samo sa jednim lekom (MONOTERAPIJA) sprovodi se nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) u slučaju: blage do umerene tegobe (broj zahvaćenih zglobova 1 do 2); intenzitet bola na VAS skali manji od 60 mm; kod bolesnika sa hroničnom b. insuficijencijom i bolestima jetre, dati prednost kortikosteroidima Lečenje sa više lekova istovremeno (KOMBINOVANA TERAPIJA) koristi se: u slučaju neuspeha monoterapije ili odmah kod bolesnika sa težim napadom: 1. Lečenje započeti što pre, na prvi nagoveštaj napada 2. Započeti sa maksimalnom dozom leka, uz postepeno smanjivanje 3. Ukoliko bolesnik pre nastanka akutnog napada gihta već uzima hipouratemijski lek (Alopurinol, Febuxostat), lečenje hipouratemijskim lekom se u toku akutnog napada <u>ne ukida</u>, niti se <u>njegova doza menja</u> 5. Ukoliko pre nastanka akutnog napada gihta bolesnik nije uzimao hipouratemijski lek, lečenje hipouratemijskim lekom se u toku akutnog napada <u>ne započinje</u>			
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)		KORTIKOSTEROIDI	
Uvek se lečenje sprovodi samo jednim NSAIL. Efikasnost pojedinih NSAIL se bitno ne razlikuje, pa izbor leka zavisi od prethodno navedenih faktora rizika i karakteristika NSAIL koje želite da primenite.		Mogu se primeniti kao dodatno lečenje uz NSAIL (KOMBINOVANA TERAPIJA kod bolesnika sa težim oblicima bolesti, uz oprez. U ustanovi tercijernog nivoa mogu se primeniti intraartikularno kod bolesnika sa monoartritisom.	
Generičko ime, Zaštićeno ime	Lečenje	Generičko ime, Zaštićeno ime	Lečenje
Indometacin Indometacin	Prvih 48h: 50 mg na svakih 6h Zatim, naredna sedmica: 1+1+2 Zatim, do prolaska artritisa: 3x1 dnevno	Prednizon (Pronison, Prednizon)	Per os 0,5 mg/kg do 10 dana sa postepenim smanjenjem doze i ukidanjem terapije u narednih 10 dana
Acemetacin Rantudil forte	300 mg dnevno (tbl a 60 mg/2+1+2) nedelju dana Zatim, do prolaska artritisa 3x1 dnevno	Metilprednizolon Nyripan	Per os 0,4 mg/kg do 10 dana sa postepenim smanjenjem doze i ukidanjem terapije u narednih 10 dana
Diklofenak Rapten K, Rapten duo, Diklofenak duo	Prvih 48h: 50mg na svakih 6h Zatim, do prolaska artritisa 3x1 dnevno		
Naproxen Naproxen, Naksetol	Dve tablete od 375 mg (750 mg) odmah Zatim, u toku 48h, 375 mg na svakih 8h Zatim, do prolaska artritisa 375 mg na 12h	Triamcinolon Triamcinolon acetat 60mg	Jedna ampula IM, Zatim nastaviti per os prednison ili metil prednisonol do 10 dana
Etorikoksib Arcoxia	120 mg dnevno u toku nedelju dana		

LEČENJE HIPERURATEMIJE (HU)
CILJ: SMANJENJE I ODRŽAVANJE MOKRAĆNE KISELINE ISPOD 360 µmol/L INDIKACIJE: 1. Dva i više napada gihta u istoj godini; ili 2. RTG nalaz erozija; ili 3. prisustvo tofusa; ili 4. hronična uratna artropatija; ili 5. Urolitijaza; ili 6. uratna nefropatija PRINCIPI LEČENJA: • Lečenje nikada ne početi u toku napada gihta već po njegovom okončanju, u navedenim indikacijama • Jednom uvedena terapija je doživotna, neprekidnog trajanja najmanje pet godina što znači da se u slučaju napada gihta sa njom ne prekida, već se u terapiju uvodi neki od ranije naznačenih lekova za terapiju akutnog napada • Terapiju započeti u najmanjoj dozi i postepeno dozu povećavati u intervalima od 2-4 sedmice u skladu sa nalazom mokraćne kiseline (cilj je nivo mokraćne kiseline ispod 360 mikromol/l, odnosno ispod 300mikromol/l kod bolesnika sa tofusima) • Prvih 6 meseci terapije bolesniku prepisati male doze nesteroidnih antireumatika, ili male doze glikokortikoida (prednizon u dozi manjoj od 10mg/d) uz zaštitu inhibitorima protonske pumpe. Njihova uloga je da preduprede moguće napade gihta pokrenute hipouratemijskim lekovima (najčešći neželjeni događaj u toku prvih nedelja lečenja hipouratemijskim lekom).
Postupak pre prvog uvođenja leka Uraditi polaznu kliničko-laboratorijsku i imaging obradu u cilju identifikacije indikatora za primenu ove terapije i repera za dalji terapijski monitoring. Minimalna laboratorijska obrada: mokraćna kiselina u krvi, kreatinin u krvi i urinu i proračunata glomerulska filtracija KKS, transaminaze. Mokraćnu kiselinu u krvi odrediti u periodu između dva napada, odnosno najmanje dve nedelje od početka aktuelnog napada. Imaging obrada: 1.RTG stopala u dve projekcije, 2.EHO abdomena i 3.EHO stopala, prema kliničkoj proceni.

URIKOSTATICI	
Generičko ime, Zaštićeno ime	Lečenje
Alopurinol Alopurinol	Lek prvog izbora Početi sa dozom od 100mg dnevno (d) Do 300mg/d uzima se jednokratno; veće doze se frakcionišu u 2 jednake doze. Maksimalna dnevna doza je 900mg/d, pod uslovom da su bubrežna i jetrina funkcija normalne. Prosečna dnevna doza kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom kreće se od 100-300 mg/d zavisno od stepena bubrežne insuficijencije, što se određuje pomoću klirensa kreatinina (ClCr): 50-100mg/d za ClCr ispod 30ml/min, 200mg/d za ClCr od 30 do 60ml/min, 300mg/d za ClCr od 60 do 90ml/min. Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CrCl manji od 30ml/min) inicijalna doza alopurinola je 50mg/d, ili 50mg /II dan a ukupna treba da bude manja od 100mg/d. Na mesec dana proveravati nivo mokraćne kiseline u serumu i dozu alopurinola po potrebi povećavati za po 100mg. Mogući neželjeni događaji kod viših doza alopurinola su povećanje aminotransferaza i citopenije. Oni su po pravilu blagi i ne zahtevaju prekid terapije. Jedini ozbiljan, ali izuzetno redak događaj je reakcija preosetljivosti na alopurinol (AHS). Rizik za ovu pojavu jeste određen fenotip (HLA-B5801), kao i bubrežna insuficijencija.
Febuxostat Adenuric	Febuxostat je alternativa kod prethodne terapijske rezistencije ili pojave nepodnošljivosti alopurinola. Izlučuje se uglavnom preko jetre; doza leka se ne mora prilagođavati bolesnicima u II i III stadijumu bubrežne slabosti (ClCr veći od 30 ml/min i manji od 90 ml/min). Kod bolesnika sa hepatičkom lezijom doza ne treba da bude veća od 80mg/d. Lečenje se počinje dozom od 80 mg/d. Prvu kontrolu obaviti nakon 2 nedelje, dozu po potrebi povećati na 120mg/d. Terapijski nadzor (monitoring mokraćne kiseline) raditi na 6 meseci.

HIGIJENSKO-DIJETETSKI REŽIM je osnova dugoročne strategije kontrole HU.

PRIMENJUJE SE KOD SVIH BOLESNIKA:

- Savetovati restrikciju unosa crvenih mesa, prerađevina od ovog mesa, iznutrica, koncentrovanih alkohola i piva, slatkiša i zasladjenih napitaka
- Ishranu orijentisati na povrće, voće, obrano mleko i mlečne proizvode, belo meso i ribu
- Savetovati umerenu fizičku aktivnost, postepenu redukciju dijetu i unos oko 2l tečnosti dnevno
- Lekove, poput malih doza aspirina, ako su potrebni, nikada ne isključivati iz terapije
- Dozvoljava se unos 2-3 jedinice crnog vina dnevno (250ml)
- 500-1000mg vit C/dnevno smanjuje nivo mokraćne kiseline
- 2-3 kafe dnevno su korisne, smanjuju nivo mokraćne kiseline

Lečenjem hiperuratemije prevenira se kristalizacija mokraćne kiseline, stvaraju se uslovi za rastvaranje postojećih depozita kristala, preveniraju se recidivi gihta, razvoj hronične uratne artropatije, nefropatije, uričke litijaze i tofusa. Rastvaraju se postojeći kalkulusi i tofusi, jednom rečju otvara se put potpunom izlečenju bolesti.

LITERATURA

1. Janssens H, Fransen J, Van den Lisdonk E, et al. A Diagnostic Rule for Acute Gouty Arthritis in Primary Care Without Joint Fluid Analysis. *Arch Intern Med.* 2010; 170(13):1120-1126
2. Bardin T, Desideri G. How to manage patients with gout. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):17-24.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. American College of Rheumatology 2012 Guidelines for management of gout. Part I systemic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricaemia. *Arthritis Care res.* 2012;64(10):1431-46.
4. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruis F, Punzi L et al. Gout: Why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1765-70.
5. Burns CM, Wortman RI. Latest evidence on gout management: what the clinician need to know. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(6):271-8.
6. Suresh E, Das P. Recent advances in management of gout. *QJM* 2012;105(5):407-11.
7. Wortman RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase three trials. *Clin Ther.* 2010;32(14):2386-97.
8. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof of concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):826-30.
9. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje gihta. Klinički vodič 27/13, Beograd 2013.
10. Radak-Perović M, Zlatković-Švenda M. Efikasnost i bezbenost primene različitih doza alopurinola kod bolesnika sa gihtom. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(5-6):333-336.
11. Radak-Perović M, Zlatković-Švenda M. Kvalitet lečenja osoba obolelih o gihta u onosu na preporuke EULAR. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(11-12):717-721.

KURS 2:
INDIVIDUALNI PRISTUP
BOLESNIKU U DIJAGNOSTICI
I LEČENJU OSTEOPOROZE

INDIVIDUALNI PRISTUP BOLESNIKU U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI OSTEOPOROZE

Katarina Simić – Pašalić ¹, Snežana Novković ¹, Nada Vujašinović Stupar ^{1,2}

¹ Institut za reumatologiju, Beograd

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UVOD

Osteoporoza (OP) je sve značajniji zdravstveni i ekonomski problem širom sveta i ima karakter tihe epidemije zbog svoje masovnosti i odsustva upadljivih simptoma i znakova u kliničkoj slici, zbog čega veliki broj obolelih ostaje nedijagnostikovani i nelečeni. Ovo stanje karakteriše niska koštana masa i propadanje mikroarhitekture kosti, što vodi povećanju rizika za prelome pri maloj traumi, pre svega pršljenova, podlaktice, kuka. Osteoporoza postoji u dva entiteta. Jedan je snižena koštana masa, bez simptoma, drugi je klinička ili subklinička pojava preloma različitih lokalizacija. Smisao otkrivanja i lečenja OP je sprečavanje preloma, s obzirom na posledice koje ovi imaju na ličnom i opštem planu, u pogledu morbiditeta, mortaliteta, troškova lečenja. Prema podacima iz brojnih epidemioloških studija, OP je jedan od najčešćih uzroka oboljevanja i smrti kod starijih, prevazilazeći po učestalosti i troškovima lečenja takođe masovne, kardiovaskularne bolesti (1). Tokom 2010, broj smrtnih ishoda direktno izazvanih osteoporotičnim prelomima je procenjen na 43000 u zemljama EU, od čega su oko 50% posledica preloma kuka, 28% kliničkih preloma pršljenova, 22% ostalih osteoporotičnih preloma (2). Pri sadašnjim demografskim kretanjima širom sveta, sa povećanjem broja osoba preko 50 godina, očekuje se da se broj obolelih udvostruči, te da se dogodi preko 6 miliona preloma kukova do 2050 (1). Osteoporoza nije retkost ni kod muškaraca starijih od 50 godina, procenjuje se da je među njima rizik za osteoporotični prelom tokom ostatka života 20% (3).

INDIVIDUALNI PRISTUP BOLESNIKU U DIJAGNOSTICI OSTEOPOROZE

Dijagnoza OP se zasniva na kvantitativnoj proceni koštane mase, ali dijagnostički kriterijumi se razlikuju od kriterijuma koje kliničar uzima u obzir kada donosi odluku o lečenju ove bolesti, pre svega zbog značajnog broja nekoštanih faktora koji utiču na rizik za osteoporotični prelom. Obim kliničkih, vizualizacionih i laboratorijskih metoda koje ćemo primeniti kod individualnog pacijenta, zavisi od starosti osobe, pridruženih bolesti, stepena kliničke sumnje na prisustvo drugih bolesti od značaja, prisustva prethodnih preloma kosti. Svakako, u postupku individualizovanog dijagnostikovanja OP, uvek treba: a) isključiti bolesti koje je oponašaju; b) utvrditi uzrok OP, tj da li je primarna ili sekundarna; c) utvrditi doprinoseće faktore; d) proceniti rizik za prelom, da bismo potom odabrali najpogodniji način lečenja.

Merenje koštane mineralne gustine

Merenje koštane mineralne gustine ima svoju ulogu i u postavljanju dijagnoze i u proceni rizika za prelom, a predstavlja i osnovu za poređenje sa narednim merenjima. Aktuelna dijagnoza OP u užem smislu je i zasnovana na kvantitativnoj proceni koštane mase. Koštana masa najbolje se procenjuje dvoenergetskom apsorpcijom X zraka (DXA), na centralnom skeletu (lumbalna kičma i proksimalni deo butne kosti). Izražava se kao T i Z skor, čija je jedinica mere broj standardnih devijacija (SD) za koje koštana mineralna gustina merene osobe odstupa od srednje vrednosti očekivane za mlade zdrave osobe iste rase i pola. Vrednost T skora za manje od -2,5 SD

u odnosu na referentnu populaciju se smatra osteoporozom, kod žena starijih od 50 godina i kod muškaraca. Vrednost Z skora niže od - 2 SD u poređenju sa očekivanim u referentnoj populaciji istih godina i pola, smatraju se sniženom koštanim gustinom, i on se koristi u proceni koštane mase kod dece, adolescenata i postmenopauznih žena mlađih od 50 godina. Uobičajeno je prihvaćeno da se merenje obavi na oba mesta na centralnom skeletu, te da se osoba klasifikuje prema lošijem nalazu. Ima dokaza da merenje na dva mesta na centralnom skeletu, ne doprinosi predviđajućoj snazi za pojavu osteoporotičnih preloma, ali ipak doprinosi odabiru osoba koje treba lečiti, te je uobičajeno u praksi (4). Teškom OP se definiše nalaz koštane mineralne gustine (KMG) niži od T skora -2,5 uz prisustvo jednog ili više osteoporotičnih preloma. Osteopenijom se definišu vrednosti KMG između -1 i -2,5 SD, dok su normalne KMG sve vrednosti T skora veće od -1 SD. Aktuelno se smatra da se osteopenija ne može smatrati kategorijom bolesti, tj osteoporoze, nego da svoj smisao ima u epidemiološkom izučavanju OP.

Savremeni DXA aparati imaju tehničke mogućnosti da se tokom merenja KMG izvrši i snimanje kičmenog stuba od Th4 do L4 pršljena, iz lateralne pozicije. Ovaj postupak, nazvan još i *vertebral fracture assessment* (VFA), doprinosi proceni rizika za prelom, jer može otkriti subkliničke prelome pršljenova, koji su podjednako značajni kao i klinički (5). Od najvećeg je značaja primeniti ovaj postupak, kad god je klinički opravdano, naročito kod osoba koje prema vrednostima KMG nisu klasifikovane kao OP, jer nalaz preloma značajno menja procenu rizika za prelom i dalje dijagnostičke i terapijske postupke kod ispitivane osobe.

Procena rizika za nastanak osteoporotičnog preloma, sa/bez merenja KMG

I pored napred navedenog, procena KMG se ne preporučuje u skriningu OP u opštoj populaciji. To je pre svega zbog njene niske senzitivnosti. Naime, pri starosti od 50 godina, proporcija žena koje će imati neki osteoporotični prelom u narednih 10 godina iznosi 45%, ali sveukupna stopa detekcije uz pomoć DXA merenja za ove prelome je niska, jer će se 96% preloma dogoditi kod žena čija KMG nije na nivou osteoporoze (6).

Umesto skrininga DXA merenjima, sprovodi se “case – finding” strategija (pronalaženje osoba u riziku za osteoporotični prelom), sa ili bez konsekvantne DXA procene, pre odluke o daljem tretmanu. Klinički riziko faktori za nastanak osteoporotičnog preloma su sledeći: starost, pol, prethodni prelom u odraslom dobu, uključujući i morfometrijske prelome pršljenova, prelom kuka kod rođaka prve linije, korišćenje glikokortikoida (> od 5mg/dnevno, duže od 3 meseca), nizak indeks telesne mase (< 19kg/m²), pušenje cigareta, konzumacije više od 3 jedinice alkohola dnevno, prisustvo uzročnika sekundarne OP (Reumatoidni artritis, inflamatorne bolesti creva, produžena imobilizacija, transplantacija organa, Diabetes mellitus tip 1 i 2, hipertireoza, opstruktivna bolest pluća) (7). Dakle, dobro uzeta anamneza koja obuhvata ispitivanje prisustva navedenih riziko faktora, je polazna tačka za sve druge dijagnostičke postupke kod pojedinačnog bolesnika.

Može se postupiti na sledeći način: identifikacijom osobe sa ozbiljnim riziko faktorima, a starije od 65 godina, treba sprovesti laboratorijska ispitivanja, te potom lečenje i bez DXA merenja. Ukoliko imaju prelom u odraslom dobu, sprovesti dopunska ispitivanja i lečenje OP, kod mlađih postmenopauznih žena ili muškaraca starijih od 50 godina. Kod ostalih sa riziko faktorima, a da to nisu prelomi, trebalo bi uraditi i DXA merenje, pa reevaluirati odluku o dodatnom ispitivanju i lečenju.

Pre nepune decenije, kreiran je i FRAX <https://shef.ac.uk/FRAX>. To je softver koji integriše sve navedene faktore rizika sa ili bez podatka o KMG u proceni desetogodišnjeg apsolutnog rizika za pojavu glavnih osteoporotičnih preloma i prelom kuka. Na žalost, naša zemlja nije među 45 zemalja za čiju populaciju postoji posebno prilagođen FRAX kalkulator. Može se upotrebiti u proceni individualnog bolesnika, ali uz ogradu, s obzirom na prethodno nevedeno.

Trabecular Bone Score - TBSiNsight - Medimaps® je još novija softverska aplikacija, a integrisana uz DXA merenje. Viši TBS pokazuje bolju mikroarhitekturu kosti, nasuprot ovom, niži TBS, ukazuje na narušenu mikroarhitekturu kosti. Takođe, predstavlja nezavisni faktor rizika za osteoporotični prelom, te se može smatrati novim kliničkim faktorom rizika sa uticajem jednakim onom koji daje prisustvo preloma u odraslom dobu (8). TBS vrednost ispod 1.2 u kombinaciji sa osteopeničnom KMG nosi identičan rizik za prelom kao i KMG na nivou OP tj T skor niži od -2,5 (9). Na osnovu dosadašnjih saznanja, može se savetovati kliničaru da u individualizovanom pristupu bolesniku sa sumnjom na OP, upotrebi i TBS parametar, ako mu je na raspolaganju.

Laboratorijska ispitivanja

U individualizovan dijagnostički postupak spadaju i laboratorijska ispitivanja, pre svega radi isključivanja drugih uzroka sniženja KMG, osim primarne OP. Neophodno je uraditi kompletnu krvnu sliku, brzinu sedimentacije eritrocita, C - reaktivni protein, serumski kalcijum, fosfor, albumine, alkalnu fosfatazu, kreatinin, transaminaze, poželjno je uraditi i TSH, serumski nivo 25(OH)D3, PTH, kalcijum i fosfor u 24h urinu. Dijagnostički postupak nekad može zahtevati i scintigrafiju skeleta, radiografije delova skeleta, elektroforezu proteina seruma, pa i određivanje antiglijadinskih antitela, prolaktina, testosterona, SHBG, FSH, LH (kod muškaraca), kortizol u 24h urinu, deksametazonski test, Bence-Jones proteine, no to nije svakodnevna praksa (10). Što se tiče biomarkera koštane pregradnje kao što su β -kroslaps i osteokalcin, njihova klinička primena je u prošlosti varirala od upotrebe u predviđanju rizika za prelome do potpune marginalizacije, a aktuelno mogu biti analizirani u određenim kliničkim situacijama, tokom dijagnostike i praćenja nekih obolelih od OP.

INDIVIDUALNI PRISTUP U TERAPIJI OSTEOPOROZE

Savremeni vodiči i preporuke za lečenje bolesnika sa OP su opšte dostupni. Međutim, oni daju preporuke koji bolesnik treba da bude lečen (11), i daju čitavu paletu danas dostupnih lekova (12), a bez specifične preporuke koji lek lekar treba da prepíše pojedinačnom bolesniku u klinički inače veoma različitim situacijama. Izbor osteoporotične terapije treba da bude individualizovan, za svakog pojedinačnog bolesnika, sa ciljem da se odabere najbolja terapija za konkretnog bolesnika. Kliničar zajedno sa bolesnikom mora da razmotri značajna svojstva svake pojedinačne terapijske mogućnosti: efikasnost leka, sigurnost leka, cenu leka, pogodnost primene (tj dozni režim), ali i druge ne-osteoporotične koristi svakog pojedinačnog agensa. Ovakav pristup lečenju može poboljšati adherenciju terapiji i posledično poboljšati ishod lečenja (smanjiti frakturni nivo) (13).

Bisfosfonati dati oralno ili intravenski mogu biti lek prve linije, terapija izbora naročito kod starijih bolesnika, imajući u vidu njihovu efikasnost na multiple delove skeleta. Međutim, mora se imati na umu briga od neposrednih ali i dugotrajnih, odloženih uticaja na sigurnost ovog vida lečenja (14).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora treba da budu lek izbora kod mlađih postmenopauznih žena koje su u većem riziku za prelom pršljenova, nego za prelom kuka, ili kao lek II linije kod bolesnika koji ne tolerišu lekove I linije. Posebno su indikovani u slučaju pozitivne porodične anamneze za estrogen zavisni karcinom dojke, što za individualnu bolesnicu može predstavljati ekstraskeletnu dobit od ove vrste lečenja OP.

Male doze hormona se razmatraju kao prihvatljiva opcija u prevenciji OP kod žena sa menopauznim simptomima i malim rizikom za prelome.

Anabolni preparat teriparatid treba da bude rezervisan za bolesnike u visokom riziku od preloma. Stroncijum ranelat, preparat sa anabolnim i antiresorptivnim svojstvima može biti od koristi za žene koje ne tolerišu bisfosfonate ili nisu u stanju da ih uzimaju, uz oprez koji nalažu skorašnja saopštenja.

Denosumab, monoklonsko antitelo je indicirano za žene koje su u visokom riziku za prelome ili koje nisu odgovorile na drugu antiosteoporotičnu terapiju. Značajno je da se mogu lečiti i bolesnice sa sniženim klirensom kreatinina, kada je kontraindikovano lečenje bisfosfonatima.

Pokazano je da kalcijum (Ca) sprečava koštani gubitak, a da vitamin D povećava apsorpciju Ca. Za neke žene, samo promena stila života, sa povećanjem unosa Ca i vitamina D, vežbama i sprečavanjem pada, mogu biti dovoljni za redukciju rizika od osteoporoze. Premda je hrana najbolji izvor Ca, mnoge postmenopauzne žene zahtevaju suplementaciju Ca i vitamina D da bi se obezbedio neophodno potrebni optimalni dnevni unos Ca od 1,200 mg/dan i 600-800 ij/dan vitamina D (13).

Studije pokazuju da se bolesnik koji razume DXA rezultat i koji veruje u efikasnost leka pre odlučuje da započne savetovano lečenje i da je kod takvih bolesnika veća terapijska perzistencija. To je osnova uspešnog lečenja, jer samo dovoljno dugo sprovedena terapija će prevenirati frakture u osteoporozi (15).

Randomizovane kliničke studije su pokazale da povećano znanje bolesnika o OP vodi povećanoj komplijansi ka predloženoj specifičnoj medikaciji, čime se smanjuje incidencija fraktura. Pokazano je da individualna edukacija bolesnika nema dovoljno snažan efekat koji imaju škole za osteoporozi u kojima se bolesnice grupno, teoretski ali i praktično obučavaju da povećaju svoje znanje o OP (16).

Literatura

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726-1733.
2. Kanis JA, Compston J, Cooper C. The burden of fractures in European Union in 2010. *Osteoporos Int* 2012; 23 (S2): S57.
3. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1):3-10.
4. McCloskey EV, Vasireddy S, Threlkeld J, Eastaugh J, Parry A, Bonnet N et al. Vertebral fracture assessment (VFA) with a densitometry predicts future fractures in elderly women unselected for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1561-1568.
5. Ranjanomennahary P, Ghalila SS, Malouche D, Marchadier A, Rachidi M, Benhamou C et al. Comparison of radiograph based texture analysis and bone mineral density with three-dimensional microarchitecture of trabecular bone. *Med Phys* 2011; 38:420-428.
6. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-1046.
8. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2762-2769.
9. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N et al. Trabecular Bone Score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *JBMR* 2014; 29(3):518-530.
10. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75:392-396.
11. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NF) 2014 Issue, Version 1. Release Date: April 1, 2014.
12. Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(2):162-171.

13. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2012;23:797-809.
14. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014; 60(4):324-333.
15. Brask-Lindemann D, Cadarette SM, Eskildsen P, Abrahamsen B. Osteoporosis pharmacotherapy following bone densitometry: importance of patient beliefs and understanding of DXA results. *Osteoporos Intern* 2011 May;22(5):1493-1501.
16. Bångsbo A, Björklund A. Professional views on patient education in osteoporosis *Arch Osteoporos* (2010) 5:101–110.

HUMIRA

adalimumab

abbvie

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH,
Bulevar Mihajla Pupina 115E, VI sprat, 11 070 Beograd, Srbija

abbvie

PEOPLE.
PASSION.
POSSIBILITIES.



ADSHUR140024

Dexomen[®]

deksketoprofen-trometamol 25 mg

Racionalan izbor
zbog tri razloga:

- ◆ brzo deluje^[1]
- ◆ visoke je efikasnosti^[2]
- ◆ dobro se podnosi^[5,6]

P◆BEDI BOL



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

OsteoK2®

JEDINSTVENA FORMULACIJA ZA OČUVANJE
ZDRAVLJA KOSTIJU I KRVNIH SUDOVA

Kalcijum + Vitamin D3 + prirodni Vitamin K2



Vitamin K2:

- povećava ugrađivanje kalcijuma u kosti
jača kosti
- sprečava stvaranje kalcifikata
štiti krvne sudove



PHARMANOVA
www.pharmanova.com

Doing now what patients need next



 MSD
u reumatologiji


Simponi[®]
golimumab

ARCOXIA[®]
(etorikoksib, MSD)


FOSAVANCE[®]
alendronat/holekalciferol

 **Remicade**[®]
INFLIKSIMAB



 **MSD**
Be well

Samo za stručnu javnost
Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.
Režim izdavanja lekova: na lekarski recept.

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija
tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

MUSC-1129328-0004

ZNAČAJNO
BOLJI IZBOR

ALVODRONIC®

ibandronska kiselina



Oblik, pakovanje i jačina

inj., 1 x 3mg/3ml



Oblik, pakovanje i jačina

film tableta, 1 x 150 mg

Alvogen je multinacionalna farmaceutska kompanija usredsređena na razvoj i proizvodnju inovativnih generičkih proizvoda. Centrala Alvogena nalazi se u Pine Brook-u (New Jersey, SAD). Centralna kancelarija za aktivnosti Alvogena u regiji Zapadnog Balkana smeštena je u Beogradu, dok se proizvodni pogon nalazi u Baricama (opština Plandište). Proizvodni portfolio Alvogena fokusiran je na široki spektar farmakoterapijskih oblasti, kao što su: psihijatrija, neurologija, kardiologija, pulmologija, reumatologija i onkologija.

Više informacija dostupno je na zahtev: Alvogen Pharma d.o.o., Kumodraška 239, Beograd, Republika Srbija
E-mail: info@alvogen.rs, tel. +381 11 414 6470

Alvogen

NEM[®]

Stratum Joint Mobility Matrix[®]

membrana ljuske jajeta u prahu 500 mg

KLINIČKI DOKAZANA EFIKASNOST

**ZA ZDRAVE
I ELASTIČNE
ZGLOBOVE**

100% PRIRODNA
pomoć za održavanje
zdravlja zglobova



PHARMANOVA
www.pharmanova.com

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 44. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 144 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 400

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522