

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 46 * Supplement 1 * 2016
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

Kopaonik, Hotel Grand, 14 - 17. Septembar 2016



A C T A
RHEUMATOLOGICA
BELGRADENSIA

.....

Godište 46 * Saplement 1 * 2016
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

POČASNI ODBOR KONGRESA

Ministar zdravlja Republike Srbije
Asist. dr Zlatibor Lončar, predsednik Odbora
Prof. dr Zoran Anđelković,
Prim. dr Milica Budimir,
Prof. dr Lazar Ivković,
Prof. dr Zorica Marković
prof. dr Dragan Mitrović,
Prof. dr Vlastimir Mladenović,
Prof. dr Pavle Milenković,
Prof. dr Radmila Petrović,
Prof. dr Nada Pilipović
Prof. dr Aleksandra Stanković,
Prof. dr Roksanda Stojanović
Prof. dr Radoje B.Čolović.

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik:
Prof. dr Milan Petronijević
Generalni sekretar:
Asist. dr sci. med. dr Predrag Ostojić
Sekretari:
Dr Bojana Knežević, dr Milica Grujić
Gordana Ristanović, tehnički sekretar.

Članovi:

Prof. dr Nemanja Damjanov,
Prof. dr Marina Deljanin Ilić,
Prim. dr Milijanka Lazarević,
Prim. dr Mirjana Lapčević,
Prof. dr Aleksandra Lučić Tomić,
Prof. dr Igor Mitić,
Mr sci. med. dr Jovan Nedović,
Prof. dr Dušan Stefanović,
Prof. dr Jelena Vojinović,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica.

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik:
Prof. dr Dušan Stefanović,
Gordana Ristanović, tehnički sekretar.

Članovi:

Prof. dr Branislava Glišić,
Prof. dr Tatjana Ilić,
Prof. dr Marija Radak Perović,
Doc. dr Goran Radunović,
Doc. dr Bojana Stamenković,
Asist. dr sci. med. dr Gorica Ristić,
Doc. dr Sonja Stojanović,
Prim. dr sci. med. dr Gordana Sušić,
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica,
Prof. dr Jelena Vojinović,
Prof. dr Nada Vujasinović Stupar.

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UreS) I UDRUŽENJA
OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS) – KOPAONIK 2016**

Poštovane kolegice i kolege,

Već četvrtu godinu zaredom Udruženje reumatologa Srbije, u skladu sa preporukama Evropske Lige za Reumatizam, zajedno sa Udruženjem obolelih od reumatskih bolesti Srbije organizuje godišnji kongres.

Na kongresu će kao i uvek, u vidu usmenih i poster prezentacija, biti predstavljena najnovija naučna i stručna dostignuća reumatologa Srbije i susednih zemalja. Neka od njih će, siguran sam, u narednih godinu dana naći put ka evropskoj i svetskoj medicinskoj javnosti i time doprineti međunarodnoj afirmaciji naše reumatologije. Činjenica da je nekoliko usmenih prezentacija sa prethodnog kongresa našlo taj put i da su njihovi rezultati tokom prethodnih godinu dana objavljeni u prestižnim međunarodnim časopisima i predstavljeni u okviru usmenih prezentacija na najvećim događajima iz oblasti reumatologije u svetu, ubedila nas je da trajanje usmenih prezentacija bude nešto duže koliko obiman program dozvoljava.

Imaćemo priliku da nam svoja znanja i iskustva prezentuju eminentni stručnjaci sa poznatih Univerziteta i Institucija iz Velike Britanije, Norveške, Švedske, Hrvatske, Švajcarske.

Kroz „radionice“ i „aktuelne probleme“ koji su ove godine prvi put organizovane kao „*pro et contra*“ moći ćemo da razmenimo iskustva, suprotstavimo stavove, rešimo dileme.

Kursevi i prateći program sponzorisanih predavanja i simpozijuma će omogućiti upoznavanje sa najnovijim naučnim saznanjima, stavovima i preporukama u reumatologiji.

I ove godine Kongres pruža priliku za druženje i neformalnu razmenu znanja i iskustava.

Srdačan pozdrav,

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije



Prof dr Milan Petronijević

SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA 7

PL 01 *Gorica Ristić*
SPONDILOARTRITISI – PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI 9

PL 02. *Mirjana Šefik Bukilica*
AUTOINFLAMATORNE BOLESTI I SINDROMI. 17

PL 03. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 04. *Predrag Ostojić*
BIOLOŠKI LEKOVI U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA 21

PL 05. *Bojana Stamenković*
SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I TRUDNOĆA 31
PL 05.

PL 06. *Nemanja Damjanov, Ana Zeković*
NOVE MOGUĆNOSTI LEČENJA OSTEOARTRITISA. 37

PL 07. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 08. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 09. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 10. Sadržaj predavanja nije priložen

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

USMENA SAOPŠTENJA (US 01 –US 20) 47

POSTER PREZENTACIJE (P 01 –P 24) 69

KLINIČKE RADIONICE

KLINIČKA RADIONICA 1.
Dragan Mitrović, Zoran Anđelković, Branislava Glišić, Milan Petronijević
SINDROMI VASKULITISA DANAS, PRISTUP DIJAGNOZI I TERAPIJI 97

KLINIČKA RADIONICA 2.
Slavica Pavlov-Dolijanović, Ivica Jeremić, Nada Vujasinović Stupar
**NOVE SMERNICE U PRIMENI HEMIJSKIH I BIOLOŠKIH LEKOVA KOJI
MODIFIKUJU TOK REUMATOIDNOG ARTRITISA. 105**

PROGRAM ORS-a

Mirjana Karadžić

BALNEOTERAPIJA. 117

KURSEVI

Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Valentina Živković

**SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP BOLESTI TALOŽENJA
KALCIJUM PIROFOSFAT DIHIDRATA 121**

Gordana Sušić, Gordana Vijatov-Đurić, Dragana Lazarević

**DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA JUVENILNOG IDIOPATSKOG
ARTRITISA. 129**

**PLENARNA
PREDAVANJA (PL)**

PL 01.

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju,
Vojnomedicinska akademija, Beograd

SPONDILOARTRITISI – PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI

GORICA RISTIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Spondiloartritisi (SpA) je naziv koji poput kišobrana pokriva grupu srodnih oboljenja na osnovu genetske predispozicije i kliničkih manifestacija, kao što je zahvatanje aksijalnog skeleta, perifernih zglobova, prisustvo entezitisa, daktilitis i ekstraartikularnih manifestacija kao i povezanost sa prisustvom HLAB27 antigena. U zavisnosti od toga koja klinička manifestacija dominira, pacijenti se klasifikuju kao aksijalni ili periferni SpA. Odrediti stepen aktivnosti bolesti u SpA i/ili definisati remisiju je pravi izazov. Za axSpA postoje dva načina za procenu aktivnosti bolesti, BASDAI (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) i ASDAS (The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). BASDAI uključuje 6 stavki: pacijentova procena stepena bola u kičmi, slabost, bol i otok perifernih zglobova, lokalizovana osetljivost, trajanje i težina jutarnje ukočenosti. Srednja vrednost skora za pitanja 5 i 6 (trajanje i težina jutarnje ukočenosti) se dodaje skor ostala 4 pitanja i za krajnju vrednost se uzima srednja vrednost ukupnog skora. Raspon je od 0 (nema aktivnosti bolesti) do 10 (max aktivnost bolesti). Vrednost skora 4 je korišćenja kao granična vrednost za prisustvo aktivnosti bolesti (29–31).

ASDAS uključuje 4 klinička parametra aktivnosti bolesti (pacijentova procena bola u kičmi, trajanje jutarnje ukočenosti u kičmi, bol i/ili otok perifernih zglobova i pacijentova globalna procena aktivnosti bolesti) i jedan objektivni parameter-serološki marker inflamacije (brzina sedimentacije eritrocita [SE] ili vrednost C-reaktivnog proteina [CRP]). ASDAS koji uključuje CRP je verzija koja se preporučuje, dok je verzija sa SE alternativna. Pet parametara (podaci dobijeni od pacijenta i vrednosti markera inflamacije) se matematički kombinuju i daju skor aktivnosti bolesti. ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) grupa je definisala 4 stadijuma bolesti: inaktivna bolest, odnosno remisija ($ASDAS < 1.3$), umerena aktivnost ($1.3 < ASDAS < 2.1$), visoka ($2.1 > ASDAS < 3.5$) i vrlo visoka aktivnost bolesti ($ASDAS > 3.5$). Klinički važnim poboljšanjem se smatra smanjenje ≥ 1.1 , a značajnim poboljšanjem promena ≥ 2.0 . Prema preporukama "lečenje do cilja" postizanje remisije (odsustvo aktivnosti bolesti) se potencira kao glavni cilj terapije.

Ključne reči: spondiloartritisi, ankilozirajući spondilitis, ASDAS, BASDAI

Acta rheum Belgrad 2016; 46 (supl. 1): 9-16

Spondiloartritisi (SpA) predstavljaju grupu srodnih oboljenja na osnovu genetske predispozicije i kliničkih manifestacija, kao što je zahvatanje aksijalnog skeleta (kičme i sakroilijačnih zglobova), perifernih zglobova (asimetričan mono ili oligoartritis, predominantno na donjim ekstremitetima), prisustvo entezitisa, daktilitisa i ekstraartikularnih manifestacija (prednji uveitis, psorijaza ili zapaljeska bolest creva), kao i povezanost sa prisustvom humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27. U zavisnosti od toga koja je dominantna klinička manifestacija, pacijenti sa SpA mogu da se klasifikuju kao **aksijalni SpA** (predominantno aksijalne manifestacije sa zahvatanjem kičme i/ili SI

zglobova) ili **periferni SpA** (predominanto zahvatanje perifernih zglobova: artritis i/ili entezitis i/ili daktilitis) [1].

Aksijalni SpA uključuje dve glavne forme bolesti: **ne-radiografski aksijalni SpA (nr-axSpA)** koji predstavlja ne-radiografsku formu/stadijum bolesti, bez ili sa minimalnim strukturnim promenama na radiografijama SI zglobova i kičme) i **ankilozirajući spondilitis (AS)**, radiografska forma/stadijum bolesti aksijalnog SpA, sa definitivnim sakroileitisom na radiografiji. Stepenn progresije iz ne-radiografskog u radiografski stadijum je procenjen na oko 12% tokom 2 godine [2], mada ima pacijenata koji godinama ostanu u ne-radiografskom stadijumu. Glavni prediktor ovakve progresije je visok stepen inflamacije (procenjuje se povišenim CRP-om i/ili prisustvom inflamacije na MR pregledu SI zglobova) [2,3], dok pacijenti sa niskim stepenom inflamacije ređe razviju strukturne promene na SI zglobovima. Upravo ovakva saznanja su dovela do potenciranja značaja određivanja vrednosti parametara upale, a zatim i njihovog inkorporiranja u skorove aktivnosti bolesti, kao i do potrebe za praćenjem stepena inflamacije pomoću MR pregleda.

Najznačajniji predstavnik grupe spondiloartritisa je ankilozirajući spondilitis sa dominantnim zahvatanjem aksijalnog skeleta, mada se, ne retko, sreće preklapanje kliničkih manifestacija različitih bolesti. Zbog šarolikosti kliničke slike ove grupe oboljenja teško je odrediti stepen aktivnosti bolesti, a još teže definisati remisiju. Za aksijalni SpA ne postoji pojedinačni parametar koji bi bio “zlatni standard” za procenu aktivnosti bolesti, već je to obično kombinacija informacija iz nekoliko izvora, uključujući informacije od samog pacijenta, kliničke parametre, laboratorijske markere inflamacije, informacije dobijene “imaging” metodama (UZ, MR) i ukupna impresija. Danas se u svakodnevnom kliničkom radu, za procenu aktivnosti bolesti, još uvek najviše koristi BASDAI index (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), koga poslednjih godina polako zamenjuje kompozitni index, tzv. ASDAS skor (The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

BASDAI indeks je inače prvi definisani indeks za procenu aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa koji je predstavljen 1994.g. od strane grupe eksperata koji se bave ovim bolestima - ASAS grupa (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) [4]. Sastoji se, u potpunosti, od pacijentove subjektivne procene aktivnosti bolesti, korišćenjem vizuelne analogne skale, kroz 6 pitanja: stepen bola u leđima (u vratnoj i/ili slabinskoj kičmi ili u kukovima), ukupan nivo slabosti, prisustvo bola/otoka u perifernim zglobovima, lokalizovana osetljivost, trajanje i težina jutarnje ukočenosti. Raspon odgovora je definisan od “nema bola/slabosti/nelagodnosti” do “vrlo izražen bol/slabost/nelagodnost”, a jutarnja ukočenost od 0 (odsustvo jutarnje ukočenosti) do 2 sata (Tabela 1). Srednja vrednost poslednja 2 pitanja se dodaje zbiru vrednosti prva 4 pitanja i ukupan zbir deli sa 5 da bi se dobila krajnja vrednost BASDAI indeksa. Ovako dobijena vrednost BASDAI indeksa je korišćena kao mera aktivnosti bolesti u mnogim kliničkim studijama. Vrednost indeksa 0 je predstavljala odsustvo aktivnosti bolesti, dok je vrednost 10 označavala maksimalnu aktivnost bolesti. **Za definiciju postojanja aktivnosti bolesti korišćena je cut-off vrednost od 4.**

Tokom godina korišćenja ovog indeksa uočen je nedostatak u proceni stepena aktivnosti bolesti i definisanja remisije. Takođe je primećen nedostatak koji proizlazi iz visoke subjektivnosti bolesnika, kao i razlike u percepciji bolesti od strane pacijenta i lekara [5]. U nedavno objavljenoj studiji pacijenata sa SpA [6] je pokazano da je korelacija globalne procene aktivnosti bolesti od strane pacijenta i lekara samo 0.3, tj. slična onoj u reumatoidnom artritisu [7]. Zbog toga je ista grupa eksperata - ASAS grupa, 2009. godine, definisala novi index za procenu aktivnosti bolesti, tzv. ASDAS [8,9]. Radi se o kompozitnom indeksu koji kombinuje pacijentovu subjektivnu procenu aktivnosti bolesti sa objektivnim parametrom stepena inflamacije. Preferira se korišćenje vrednosti C reaktivnog proteina (CRP), a alternativno se može koristiti brzina sedimentacije eritrocita (SE). U **ASDAS** su inkorporirani odgovori bolesnika na 4 pitanja čija se vrednost procenjuje pomoću vizuelne analogne skale (0-10), a odnosi se na: bol u leđima, dužinu jutarnje ukočenosti, bol/otok u perifernim zglobovima i globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta (Tabela 2). Ovih pet

parametara (podaci dobijeni od pacijenta i vrednost markera inflamcije) se matematički kombinuju i daju skor aktivnosti bolesti. Kalkulator za izračunavanje vrednosti ASDAS-a (desktop verzija) je dostupan na internetu [10].

Godinu dana kasnije, takođe od strane ASAS grupe, određene su i **cut-off vrednosti za definisanje 4 stepena aktivnosti bolesti**, kao i promena vrednosti ASDAS skora tokom lečenja pomoću kojih se procenjuje odgovor na terapiju [11]. Cut-off vrednosti za stepen aktivnosti bolesti su: za remisiju (<1.3), za umerenu aktivnost bolesti ($1.3 < \text{ASDAS} < 2.1$), za visoku aktivnost bolesti ($2.1 > \text{ASDAS} < 3.5$) i za vrlo visoku aktivnost bolesti ($\text{ASDAS} > 3.5$) (Tabela 3 A). Smanjenje vrednosti ASDAS indeksa tokom lečenja za ≥ 1.1 od početne vrednosti predstavlja kliničko poboljšanje, dok se smanjenje za ≥ 2.0 smatra značajnim poboljšanjem (Tabela 3 B).

Izuzetan značaj ASDAS-a je pokazan u nedavno objavljenoj analizi OASIS kohorte (Outcome in AS International Study) sa praćenjem bolesnika tokom 12 godina [12], gde je pokazana statistički značajna longitudinalna povezanost stepena aktivnosti bolesti, definisane preko ASDAS-a, sa stepenom radiografske progresije, definisane preko mSASSS (modified Stokes AS scoring system) (Slika 1). Efekat ASDAS-a na mSASSS je bio veći u muškaraca i u pacijenata sa simptomima koji dugo traju.

Danas se ASDAS koristi češće od BASDAI indeksa kako za procenu aktivnosti bolesti tako i za praćenje terapijskog odgovora, mada ima autora koji koriste i kombinaciju BASDAI indeksa i vrednosti CRP-a.

Prednosti ASDAS-a u odnosu na BASDAI su sledeće:

1. Na raspolaganju nam je potvrđene vrednosti skora [5,11,13]
2. Za ASDAS je pokazano da najviše odgovara stepenu inflamacije i skor oštećenja, konstatovanih pri MR pregledu, kako na lumbalnoj kičmi, tako i na SI zglobovima [5,11,13]
3. Promene ASDAS-a značajno korelišu sa promenama u stepenu inflamacije na SI zglobovima i kičmenom stubu, detektovanih MR pregledom [14-16]
4. Reflektuje stepen inflamatornog procesa bolje od BASDAI-a [5,11]
5. ASDAS se može primeniti kod pacijenata sa ili bez perifernog artritisa, kao i kod onih sa normalnim ili povišenim CRP-om [17]
6. ASDAS se može primeniti kod pacijenata sa AS, nr-axSpA i pacijenata sa PsA sa zahvatanjem aksijalnog skeleta [18]
7. ASDAS primenjen u mnogim studijama se pokazao boljim od BASDAI-a [5,11]
8. Korelacija ASDAS-a sa pacijentovom i lekarovom opštom procenom aktivnosti bolesti je bolja nego sa BASDAI [5,11]
9. ASDAS je prediktor odgovora na biološku terapiju [19]
10. ASDAS je bolji u selekciji pacijenata za anti-TNF terapiju [20-22]
11. ASDAS se može koristiti u konceptu "lečenje do cilja" i u praćenju terapijskog odgovora
12. ASDAS je povezan sa progresijom mSASSS [12]

Zbog svega navedenog, danas je ASDAS nezamenljiv u kliničkim studijama, kako za procenu aktivnosti bolesti, tako i za praćenje odgovora na terapiju, a sve više je zastupljen i u svakodnevnom kliničkom radu u mnogim zemljama, a od ove godine se zvanično koristi i u našoj zemlji.

S obzirom da se radi o bolestima koje dovode do trajnih deformiteta kičmenog stuba i značajno umanjuju radnu sposobnost bolesnika, definisani su i indeksi za procenu funkcionalnog statusa: Dougados Functional Index koga je zamenio BASFI index (The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), nekoliko indeksa za procenu pokretljivosti kičmenog stuba uključujući BASMI (The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), kao i indeksi za procenu kvaliteta života ovih bolesnika: ASQOL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale), Bath Ankylosing Spondylitis

Global Score (BAS-G), i HAQ-S (Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies). O ovim indeksima će biti reči nekom drugom prilikom.

Nakon definisanja ASAS/EULAR preporuka za terapiju SpA [23], usledile su i nove preporuke za koncept “lečenje do cilja” tj. postizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti [24]. Iako je kod SpA teško definisati pravu remisiju bolesti zbog šarolike kliničke slike i nesavršenih metoda za procenu aktivnosti, posebno kada govorimo o proceni aktivnosti ekstraartikularnih manifestacija bolesti, ogroman korak je napravljen definisanjem ASDAS-a.

Tabela 1.

BASDAI index (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

BASDAI indeks *– u toku prethodne sedmice
1. Kako biste opisali ukupan nivo slabosti/umora koji ste osećali?
2. Kako biste opisali ukupan nivo bola u vratu, leđjima ili kuku koji ste imali?
3. Kako biste opisali ukupan nivo bola/otoka u zglobovima (izuzev vrata, leđa i kukova) koji ste imali?
4. Kako biste opisali nivo nelagodnosti koji ste imali u oblasti koje su osetljive na dodir ili pritisak?
5. Kako biste opisali ukupan nivo jutarnje ukočenosti koji ste imali od trenutka budjenja?
6. Koliko traje vaša jutarnja ukočenost od trenutka kada ste se probudili?

* (Zbir prva četiri pitanja + srednja vrednost poslednja dva) / 5

Tabela 2.

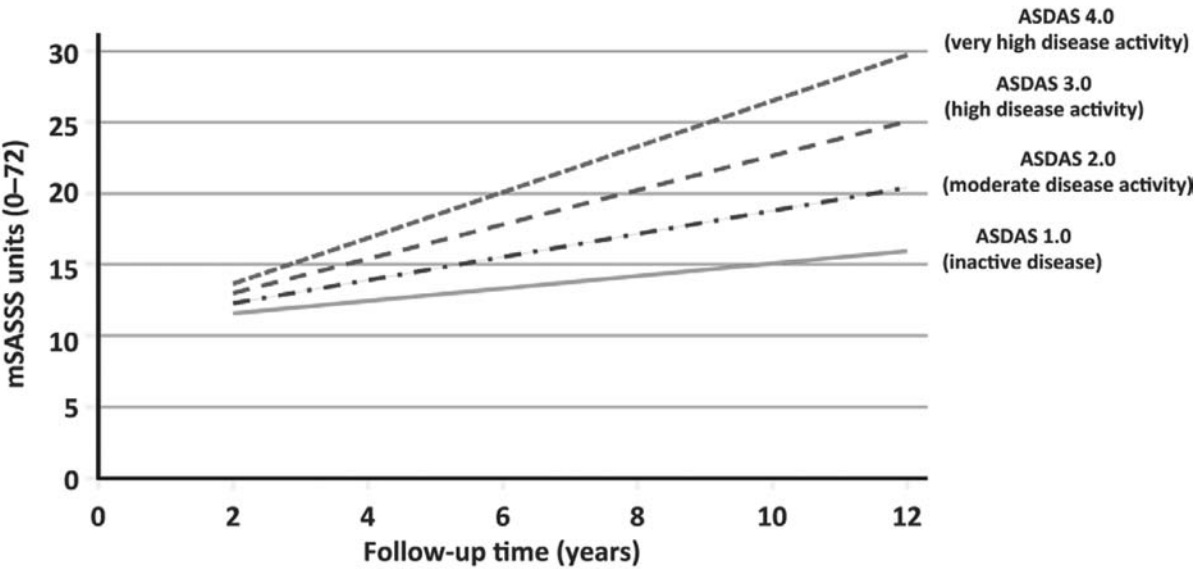
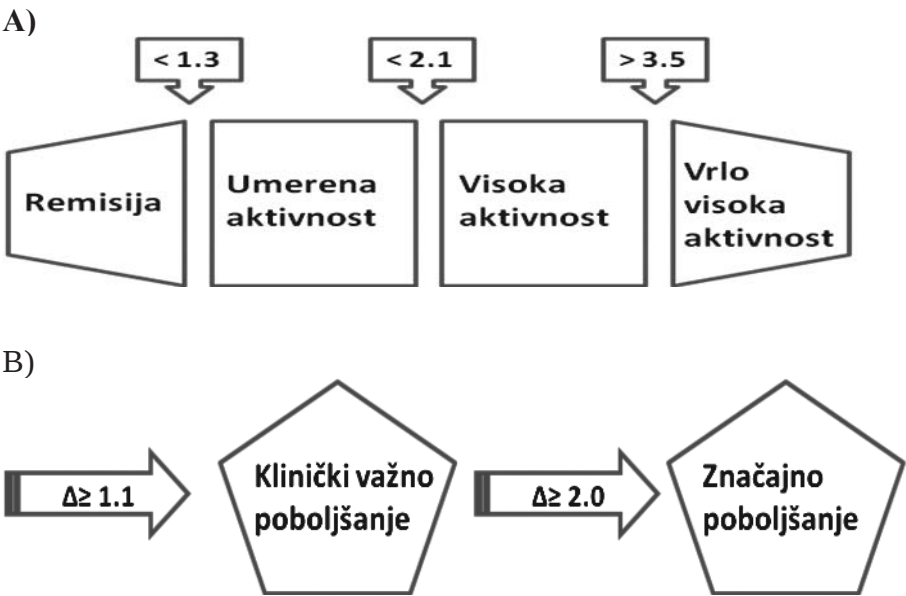
ASDAS skor (The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

ASDAS skor
1. Kako biste opisali ukupan nivo bola u vratu, leđjima ili kuku koji ste imali?
2. Koliko traje vaša jutarnja ukočenost od trenutka kada ste se probudili?
3. Kako biste opisali ukupnu aktivnost bolesti - opšta procena ?
4. Kako biste opisali ukupan nivo bola/otoka u zglobovima (izuzev vrata, leđa i kukova) koji ste imali?
5. Vrednost CRP-a (mg/l)

Konačna vrednost skora se dobija izračunavanjem pomoću kalkulatora (<http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01>)

Tabela 3.

Definisanje aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju prema vrednostima ASDAS skora



Slika 1. Odnos između stepena aktivnosti bolesti (ASDAS) i radiografske progresije (mSASSS) kod bolesnika sa AS tokom 12 godina praćenja [12].

LITERATURA

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, 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

2. 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* 2011;70:1369-74
3. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91
5. MACHADO P, van der HEIJDE D: How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 339- 45.
6. SPOORENBERG A, VAN TUBERGEN A, LANDEWÉ R *et al.*: Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology* (Oxford) 2005; 44: 789-95.)
7. BARTON JL, IMBODEN J, GRAF J, GLIDDEN D, YELIN EH, SCHILLINGER D: Patient-physician discordance in assessments of global disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2010; 62: 857-64.).
8. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
9. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-8.
10. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01>
11. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
12. RAMIRO S, van der HEIJDE D, van TUBERGEN A *et al.*: Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1455-61.
13. MACHADO P, LANDEWÉ R: Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS ? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 388-90.
14. MACHADO P, LANDEWÉ RB, BRAUN J *et al.*: MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 2002-5. .
15. PEDERSEN SJ, SØRENSEN IJ, GARNERO P *et al.*: ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF- α inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1375-81.
16. PEDERSEN SJ, SØRENSEN IJ, HERMANN KG *et al.*: Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1065-71.
17. SONG IH, RUDWALEIT M, LISTING J, SIEPER J: Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1701-7.

18. EDER L, CHANDRAN V, SHEN H, COOK RJ, GLADMAN DD: Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2160-4.
19. VASTESAEGER N, van der HEIJDE D, INMAN RD *et al.*: Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 973-81.
20. van der HEIJDE D, BRAUN J, DOUGADOS M *et al.*: Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology* (Oxford). 2012; 51: 1894-905.
21. VASTESAEGER N, CRUYSSSEN BV, MULERO J *et al.*; REGISPONSER Working Group: ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin* 2014; 10: 204-9.
22. FAGERLI KM, LIE E, van der HEIJDE D *et al.*: Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology* (Oxford). 2012; 51: 1479-83.
23. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904
24. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16.

S U M M A R Y

Military Medical Academy, Clinical of Rheumatology and Immunology, Belgrade

SPONDYLOARTHRITIS – ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY

GORICA RISTIC

Spondyloarthritis (SpA) is an umbrella term for a group of diseases sharing common clinical and genetic features, such as involvement of the axial skeleton, peripheral joint involvement, presence of enthesitis, dactylitis, characteristic extra-articular manifestations, and association with the presence of HLA B27 antigen. Depending on the predominant clinical manifestations, patients can be classified either as axial or peripheral SpA. To measure disease activity in SpA or defined remission is quite challenging. For axSpA there are two major tools to assess disease activity, the BASDAI index (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and the ASDAS (The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), one tool for function, the BASFI (The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). The BASDAI includes 6 items: patient-reported levels of back pain, fatigue, peripheral joint pain and swelling, localized tenderness, and the duration and severity of morning stiffness. The scores for questions 5 and 6 (severity and duration of morning stiffness) are averaged, the result is then averaged with the remaining 4 question scores to give a final score out of 10. Ranges from 0 (no disease activity) to 10 (maxl disease activity). A cut off of 4 is used to define active disease.

The ASDAS includes four clinical disease activity parameters (patient-reported assessments of spinal pain, duration of morning spinal stiffness, peripheral joint pain and/or swelling, and patient global assessment of disease activity) and one objective disease activity parameter, serologic

marker of inflammation (erythrocyte sedimentation rate [ESR] or C-reactive protein [CRP]). The ASDAS including CRP has been presented as the preferred version and the one including ESR as the alternative version. Five items (patient response items and a serologic measure of inflammation) are mathematically combined to give a single disease activity score. The ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) group defined 4 important disease states: inactive disease (ASDAS of <1.3), moderate ($1.3 < \text{ASDAS} < 2.1$), high ($2.1 > \text{ASDAS} < 3.5$), and very high disease activity ($\text{ASDAS} > 3.5$). Clinically important improvement was found to be 1.1 units or greater and major improvement was defined as a change of 2.0 units or more. Achievement of a remission or inactive disease was recently emphasized as a major treatment target in SpA in the treat-to-target recommendations.

Key words: Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, *ASDAS*, *BASDAI*

PL 02.

Institut za reumatologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

AUTOINFLAMATORNE BOLESTI I SINDROMI

MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

KRATAK SADRŽAJ: Autoinflamatorne bolesti i sindromi se definišu kao stanja izazvana prekomernom aktivacijom urođenog imunskog sistema što dovodi do epizoda spontane inflamacije koja pogađa mnoge organe. Dijagnoza autoinflamacijskog sindroma može da se postavi samo ukoliko se isključe infekcije, maligniteti, alergije i stanja imunodeficiencije. U poređenju sa klasičnim autoimunskim bolestima, u autoinflamacijskim sindromima ne postoje specifična autoantitela i autoreaktivni T limfociti.

Ključne reči: autoinflamacija; interleukin 1; periodična groznica

Acta rheum Belgrad 2016; 46 (sapl. 1): 17–20

Termin autoinflamacija je prvi put uveden 1999. godine kada su Mc Dermott i saradnici (1) otkrili mutacije receptora za faktor nekroze tumora koje su udružene sa pojavom periodičnih groznica. Zaključili su da je u pitanju nova klasa humanih bolesti kod kojih postoji poremećen klirens citokinskih receptora. Obzirom da autoantitela i autoreaktivni limfociti nisu osnovna karakteristika ovih bolesti, smatrali su da termin autoinflamacija bolje opisuje ove poremećaje nego autoimunost. Narednih godina brojne studije su pokazale da ne samo poremećeni klirens citokinskih receptora već i neodgovarajuća funkcija citokina može da uzrokuje autoinflamatorne bolesti. Citokin koji je umešan u većinu autoinflamatornih sindroma je interleukin 1 beta (IL-1b). Ima snažno proinflamatorno dejstvo i izaziva sistemske simptome kao što su groznica, anoreksija i povećanje nivoa markera inflamacije. Kada je aktivnost IL-1b previsoka, nastaje oštećenje tkiva (2). Interleukin 1b se eksprimira kao inaktivni prekursor koji se cepa pod dejstvom kaspaze-1 i prelazi u aktivni IL-1b. Da bi sama kaspaza-1 bila aktivirana treba da stupi u interakciju sa proteinskim kompleksom koji se naziva inflamazom. Inflamazomi su multiproteinski kompleksi koji se nalaze u citosolu makrofaga i odgovaraju na različite stimuluse (npr. patogene, stres, urate). Do sada je opisano šest inflamazoma a glavni inflamazomski kompleks uključen u aktivaciju kaspaze-1 i IL-1b je kriopirin ili NLRP3 inflamazom (3). Aktivacija inflamazoma dovodi do oslobađanja IL-1b i IL-18 što dovodi do inflamatorne kaskade i privlačenja dodatnih ćelija zapaljenja. U osnovi autoinflamacijskih poremećaja je hiperaktivacija urođenog imunskog sistema.

Urođeni imunitet predstavlja mrežu ćelija i proteina koja odgovara na infekciju ili oštećenje tkiva preko genetski predodređenog prepoznavanja stranih molekula (npr. komponente ćelijskog zida bakterija) ili molekula domaćina koji se proizvode ili oslobađaju iz oštećenih ćelija (npr. IL-1, kristali mononatrijum urata). Neutrofili, makrofagi, mast ćelije, i ćelije prirodne ubice su među osnovnim efektornim ćelijama prirodnog imuniteta. Proteini sistema komplementa koji prepoznaju i vezuju strane ciljne molekule čine nećelijski deo urođene imunosti. Autoinflamacijske bolesti nastaju putem neodgovarajuće aktivacije inflamatornih mehanizama koji su nezavisni od antigena. Mnoge od ovih bolesti se ispoljavaju u vidu ponavljanih groznica i nazivaju se sindromima periodičnih groznica iako i druge karakteristike mogu ponekad da dominiraju kliničkom slikom. U cilju odbrane imunski sistem koristi i mehanizme specifične za antigen. Deo imunskog sistema koji je specifičan

za antigen, naziva se stečeni imunitet i zasniva se na naučenoj sposobnosti da razlikuje sopstveno od stranog tako što postoji selektivna ekspanzija klonova T i B ćelija kod kojih se genetskom rekombinacijom stvaraju receptori specifični za antigen. Urođeni i stečeni imunski mehanizmi su blisko povezani. Kada urođeni imunski sistem prepozna signal opasnosti usmerava razvoj stečenog imunskog sistema, a ustanovljeni stečeni imunski sistem regrutuje urođenu imunost za pomoć u efektnom odgovoru (4).

Danas se zna da autoinflamatorne bolesti i sindromi predstavljaju spektar genetskih i negenetskih zapaljenskih bolesti koje karakterišu epizode sistemske inflamacije. Mogu biti urođeni kao posledica mutacije jednog gena (monogeniski autoinflamacijski sindromi) ali su mnogo češće u pitanju poligeniski imunski poremećaji koji liče na autoimunske reumatske bolesti. Broj autoinflamatornih poremećaja se stalno povećava sa napretkom molekularnih i genetskih tehnika koje otkrivaju mehanizme bolesti. Na autoinflamacijske bolesti treba posumnjati kada se kod bolesnika javljaju ponavljane epizode inflamacije koje se ne mogu objasniti drugim uzrocima kao što su infekcije ili maligniteti. Manifestuju se u vidu groznice, raša, serozitisa (pleuritis ili peritonitis), artritisa, meningitisa i uveitisa. Limfadenopatija i hepatosplenomegalija se često javljaju, a sekundarna amiloidoza (amiloid A) može da bude komplikacija dugotrajne bolesti. Proteinurija sa ili bez bubrežne insuficijencije je najčešća prezentujuća karakteristika amiloidoze.

Većina bolesnika ispoljava prve manifestacije bolesti u detinjstvu sa podjednakom učestalošću u oba pola. Epizode inflamacije javljaju se bez evidentnog okidača, iako pojedini bolesnici opažaju povezanost sa fizičkim stimulusima (npr. izlaganje hladnoći), emocionalnim stresovima ili menstrualnim ciklusom. Prolaze spontano za nekoliko dana ili nedelja i između ataka bolesti bolesnici se osećaju zdravo i normalno funkcionišu. Marker zapaljenja, kao što su C-reaktivni protein i brzina sedimentacije eritrocita su povišeni tokom ataka bolesti a ponekad mogu da budu izmenjeni i između epizoda bolesti. Obično se javlja i leukocitoza.

Na tabeli 1. prikazana je delimično adaptirana nedavno objavljena podela monogenetskih autoinflamacijskih bolesti. Napravljena je na osnovu lako prepoznatljivih kliničkih kriterijuma koji mogu biti dobijeni iz anamneze i objektivnog pregleda a koja uzima u obzir karakteristike groznice, kožnih lezija i pridružene kliničke nalaze (5).

Tabela 1.

Monogeniski autoinflamatorni sindromi

• Klasični sindromi periodične groznice koje karakterišu ponavljane epizode groznice, nespecifični makulopapularni raš i bol u abdomenu. ○ Porodična mediteranska groznica (FMF) ○ Sindrom periodične groznice povezan sa receptorom tipa I za faktor nekroze tumora (TRAPS) ○ Hiper IgD sindrom (HIDS)
• Kriopirinopatije - Autoinflamatorni sindromi povezani sa kriopirinom (CAPS) koje karakterišu neutrofilna urtikarija ○ Porodični hladni autoinflamacijski sindrom (FCAS) ○ Muckle Wells sindrom (MWS) ○ Multisistemska bolest neonatalnog početka/hronični infantilni kutani, neurološki, artropatski sindrom (NOMID/CINCA)
• Sindromi koje karakterišu granulomatozne kožne lezije i ataci minimalno ili nisko povišene temperature ○ Juvenilna sistemska sarkoidoza (Blau sindrom, sarkoidoza ranog početka)

• Sindromi koje karakteriše pustularni kožni raš i epizodična ili kontinuirano povišena temperatura - sa zapaljenskom bolešću kostiju - o Deficijencija antagonista receptora za IL-1 (DIRA) - o Majeed sindrom (hronični rekurentni multifokalni osteomijelitis) - sa piogenim artritisom - o Sindrom piogenog artitisa, gangrenozne pioderme i akni (PAPA sindrom, PAPAS, PAPGA sindrom) - sa zapaljenskom bolešću creva - o Zapaljenska bolest creva ranog početka (EO-IBD) - bez manifestacija na drugim organima - o Deficijencija antagonista receptora za IL-36 (DITRA) - o CARD 14 posredovana psorijaza (CAMPS)
• Autoinflamacijski sindromi vezani za proteazome (PRAAS) koje karakterišu atipične neutrofilne dermatoze sa infiltratima ćelija sličnim histiocitima - o hronični atipični neutrofilni dermatitis sa lipodistrofijom i povišenom temperaturom (CANDLE) - o Nakajo-Nishimura syndrome (NNS, JASL) - o JMP sindrom - kontraktуре zglobova, atrofija mišića, panikulitis sa posledičnom lipodistrofijom
• Sindromi koje karakteriše i autoinflamacija i imunodeficijencija

Iako su najbolje okarakterisani autoinflamacijski sindromi koji nastaju kao posledica mutacije pojedinačnih gena, slični mehanizmi učestvuju u mnogim bolestima u kojima autoinflamacija doprinosi oštećenju tkiva (tabela 2).

Tabela 2.
Poligenske i druge autoinflamatorne bolesti i sindromi

Sindrom periodične groznice, aftoznog stomatitisa, faringitisa i adenitisa (PAPAS, PAPFA sindrom)
Kronova bolest
Behčetova bolest
Psorijazni artritis
Šniclerov sindrom
Juvenilni idiopatski artritis sistemskog početka
Stilova bolest
Urični artritis
Idiopatski rekurentni akutni perikarditis

Tretman autoinflamatornih poremećaja zavisi od toga o kom se sindromu ili bolesti radi. U mnogim formama kortikosteroidi imaju samo umeren efekat. Disregulacija puta IL-1b je centralna za mnoge porodične autoinflamacijske sindrome posebno CAPS, FMF i DIRA. Tretman biološkim agensom kao što je anakinra čiji je target IL-1 dovodi do dramatičnog i konstantnog poboljšanja kod obolelih od ovih sindroma za koje je jasno pokazana povezanost sa IL-1 (6).

LITERATURA

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Cen-tola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNFreceptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–44.
2. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. *Immunology Letters* 2014;161:226–230.
3. Campbell L, Raheem I, Malesud CJ, Askari AD. The Relationship between NALP3 and Autoinflammatory Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2016 May 13;17(5).
4. Nigrovic PA. Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases: An overview. 2016 UpToDate.
5. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept and Clinical Manifestations. *Clin Immunol.* 2013;147(3): 155–174.
6. De Sanctis et al.: Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian Journal of Pediatrics* 2010;36:57.

S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology
Medical Faculty University of Belgrade*

AUTOINFLAMMATORY DISEASES AND SYNDROMES

MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

Autoinflammatory diseases and syndromes are defined as conditions caused by an exaggerated innate immune system response resulting in episodes of spontaneous inflammation affecting multiple organs. An autoinflammatory syndrome can only be diagnosed when infective conditions, malignancy, allergic and immunodeficiency conditions have been excluded. Compared to classical autoimmune diseases, autoinflammatory syndromes lack specific autoantibodies and autoreactive T-lymphocytes.

Key words: *autoinflammation; interleukin 1; periodic fever*

PL 04.

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

BIOLOŠKI LEKOVI U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

PREDRAG OSTOJIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Za razliku od hroničnih artritisa, mali broj bioloških lekova je do danas registrovano za lečenje sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT). Ipak izvesna saznanja o efikasnosti i bezbednosti bioloških lekova različitog mehanizma dejstva u lečenju SBVT postoje, pre svega zahvaljujući kliničkim studijama (kako dvostruko slepim i randomizovanim, tako i opservacionim studijama), kao i registrima bolesnika, kod kojih su postojeći biološki lekovi primenjeni van indikacionog područja („off label“, eng.).*

Ključne reči: biološki lekovi, sistemski eritemski lupus, Sjogrenov sindrom, sistemska skeroza, polimiozitis, vaskulitis

Acta rheum Belgrad 2016; 46 (supl. 1): 21-29

UVOD

Zahvaljujući novim saznanjima o patogenezi autoimunskih bolesti, iz godine u godinu se razvijaju različiti biološki lekovi, koji deluju na imunokompetentne ćelije, proinflamatorne citokine i različite medijatore zapaljenja, koji su ključni u nastanku i razvoju ovih oboljenja. Ciljana imunosupresivna terapija biološkim lekovima omogućila je veću efikasnost, uz istovremeno bolju podnošljivost terapije. Biološki lekovi su poslednjih deset godina našli široku upotrebu u lečenju većine hroničnih artritisa. Biološki lekovi registrovani za lečenje zapaljenskih reumatskih bolesti deluju tako što inhibiraju faktor tumorske nekroze – α (TNF- α), tzv. TNF-inhibitori. Biološki lekovi sa drugim mehanizmom dejstva, uglavnom registrovani za lečenje reumatoidnog artritisa, obuhvataju monoklonska antitela na CD-20 antigen na membrani zrelih B-limfocita, na IL-1 i na receptor za IL-6. Za razliku od hroničnih artritisa, mali broj bioloških lekova je do danas registrovano za lečenje sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT). Ipak izvesna saznanja o efikasnosti i bezbednosti bioloških lekova različitog mehanizma dejstva u lečenju SBVT postoje, pre svega zahvaljujući kliničkim studijama (kako dvostruko slepim i randomizovanim, tako i opservacionim), kao i registrima bolesnika, kod kojih su postojeći biološki lekovi primenjeni van indikacionog područja („off label“, eng.).

Biološki lekovi u sistemskom eritemskom lupusu (SLE)

SLE se karakteriše produženim preživljavanjem i aktivacijom autoreaktivnih klonova T- i B-limfocita, uz stvaranje velikog broja različitih autoantitela, koja reakcijom preosetljivost II i/ili III tipa dovode do oštećenja tkiva i organa. Među antitelima najznačajnija su antinukleusna antitela (ANA), koja reaguju na jedarne antigene, dostupne imunskom sistemu nakon apoptoze ćelija sopstvenih tkiva. Neka od tih antitela pokazuju veću specifičnost za SLE (anti-ds-DNA, anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-C1q antitela), a nekima od njih se čak pripisuju ključne uloge u patogenezi ove bolesti (na primer anti-ds-DNA i anti-C1q u razvoju lupusnog nefritisa). Zbog toga su antitela i B-limfociti ključne mete svake imunosupresivne, pa i biološke terapije u SLE. Nasuprot tome, poslednjih godine sve je više dokaza u prilog značajne uloge urođenog (nativnog) imuniteta u proliferaciji i aktivaciji

autoreaktivnih klonova B-limfocita. Neutrofili mehanizmom NET-oze, tj. stvaranjem mreže hromatinskih vlakana otežavaju eliminaciju apoptotičnog materijala. Pokazano je da u SLE postoji poremećaj ravnoteže između faktora koji razgrađuju NET-ove (enzima dezoksiribonukleaza-I), i onih koji stimulišu stvaranje tih mreža (anti-C1q antitela, IL-17, kao i INF- α kojeg stvaraju i oslobađaju aktivirane dendritične ćelije). Zahvaljujući dužem „opstajanju“ apoptotičnog materijala, kao nus-efektu NET-oze, dolazi do povećanog stvaranja autoantitela. Pokazano je prisustvo velikog broja neutrofila koji uzrokuju NET-ozu u tkivu bubrega i kože bolesnika sa SLE, i uočena pozitivna povezanost NET-ze sa titrom anti-ds-DNA antitela (1). Takođe je pokazana statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije INF- α i aktivnosti bolesti (2). Mijeloidne dendritične ćelije su najvažniji izvor faktora atktivacije B-limfocita (BlyS ili BAFF), koji produžava preživljavanje plazmocita i podstiče stvaranje antitela (3). Bazofilni granulociti aktivirani IgE u limfoidnim organima oslobađaju IL-4 i IL-6 koji stimulišu ekspresiju receptra za BAFF na B-limfocitima (3). Sve navedene komponente mogli bi da budu, i mnoge jesi meta inovativnih bioloških lekova.

Rituximab

Efikasnosti i bezbednost rituximaba (RTX) ispitana je u dve randomizovane dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije kod bolesnika sa SLE. Studija EXPLORER (4) uključila je 257 bolesnika sa umereno ili visoko aktivnim SLE. Tokom studije bolesnici su nastavili lečenje prethodnom imunosupresivnom terapijom (azatioprin; 100–250 mg/dan ili mikofenolat-mofetil; 1–4 g/dan ili metotreksat; 7.5–27.5 mg/dan). Ispitanici su randomizovani u dve terapijske podgrupe: u prvoj su lečeni visokom dozom kortikosteroida (KS) i RTX 2x1000mg na 6 meseci, dok su u drugoj umesto RTX primali placebo. Nakon 52 nedelje praćenja zabeleženo je značajnije smanjenje koncentracije anti-DNA antitela u krvi i porast koncentracije C3 i C4 komponente komplementa u podgrupi bolesnika lečenih RTX. Međutim nije uočena značajna razlika između dve podgrupe bolesnika u prosečnoj vrednosti BILAG indeksa, broju bolesnika sa pogoršanjem bolesti, dok jednak procenat bolesnika dostiže parcijalan ili kompletan klinički odgovor (28.4%, odnosno 29.6% bolesnika). Studija LUNAR (5) imala je za cilj da ispita efikasnost i bezbednost rituximaba kod bolesnika sa aktivnim lupusnim nefritisom (WHO klasa III ili IV). Bolesnici (n=144) su randomizovani u dve terapijske grupe – jedni su lečeni kombinovanom terapijom KS + mikofenolat mofetil 3g/dan + RTX, dok su bolesnici u drugoj podgrupi umesto RTX primali placebo. Ni ova randomizovana klinička studija nije pokazalaklinički značajnu korist od RTX, jer je jednak procent bolesnika u dve terapijske podgrupe postigao kompletnu (30.6% vs 26.4%), odnosno parcijalnu remisiju lupusnog nefritisa (15.3% vs 30.6%). Nasuprot tome rezultati analize 18 prospektivnih i retrospektivnih studija, kao i 8 prikaza slučajeva bolesnika sa lupusnim nefritisom, otpornom na prethodnu imunosupresivnu terapiji (ukupno 300 bolesnika), pokazuju da 60% bolesnika sa klasom III i 45% bolesnika sa klasom IV glomerulonefritisa dostiže kompletnu remisiju, dok 27% bolesnika sa klasom III i 31% bolesnika sa klasom IV lupusnog nefritisa postiže parcijalnu remisiju nakon započinjanja terapije RTX (6). Na slične zadovoljavajuće efekte RTX kod bolesnika sa aktivnim SLE uprkos prethodnoj terapiji, ukazuju i podaci iz registara (7,8). Svi navedeni izvori ukazuju na dobru podnošljivost leka. U studijama EXPLORER i LUNAR nije bilo značajne razlike u učestalosti infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije između podgrupa bolesnika (4,5). Uprkos činjenici da rituximab nedvosmisleno u svim studijama dovodi do smanjenja broja CD19+ B-limfocita, smanjenja koncentracije anti-DNA antitela i povećanja koncentracije komponenti komplementa, a imajući u vidu i ohrabrujuće rezultate iz registara i opservacionih studija, RTX do danas nije registrovan za lečenje SLE, pre svega zbog nedostatka podataka iz randomizovanih kliničkih studija, koji bi potvrdili prednost ovog biološkog leka u odnosu na klasičnu imunosupresivnu terapiju u ovoj indikaciji.

Ocrelizumab

Kliničke studije u kojima je ispitivana efikasnost ocrelizumaba, još jednog monoklonskog antitela na CD-20 antigen, koji izaziva depleciju B-limfocita, prekinute su zbog visoke učestalosti prijavljenih ozbiljnih infekcija (9).

Belimumab

Belimumab je potpuno humanizovano monoklonsko antitelona BLyS/BAFF (faktor aktivacije B-limfocita). U dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije (BLISS-52 i BILSS-76) pokazano je da tokom 72 nedelje praćenja, kod bolesnika koji su primali belimumab, dolazi do značajnog smanjenja broja CD20 pozitivnih B-limfocita i smanjenja koncentracije anti-ds-DNA antitela. To je klinički bilo povezano sa značajno nižim vrednostima SLEDAI indeksa kod bolesnika lečenih belimumabom, značajno manjom stopom pogoršanja bolesti, i mogućnosti smanjenja doze kortikosteroida (10). Lek je 2011.godine odobren od američke i evropske agencije za lekove i medicinska sredstva (FDA i EMA) za lečenje ANA pozitivnog SLE kod odraslih, ali bez aktivanog lupus nefritisa i neurolupusa, jer su navedene manifestacije bile isključni kriterijumi u gore navedenim studijama. Lek se daje u vidu intravenske infuzije 10mg/kg svake druge nedelje (ukupno 6 nedelja), a potom 10mg/kg svake četvrte nedelje.

Atacicept

Atacicept je humanizovano antitelo na APRIL, još jedan faktor aktivacije B-limfocita. Ispitivan je kod bolesnika sa aktivnim lupus nefritisom u kombinaciji sa mikofenolat mofetilom, ali je studija prekinuta zbog visoke učestalosti ozbiljnih infekcija (11).

Epratuzumab

Epratuzumab je humanizovano monoklonsko antitelo na CD22 antigen na membrani B-limfocita. Ispitivan je u IIb fazi kod bolesnika sa SLE. Lek je doveo do smanjenja broja B-limfocita u krvi za oko 30%, bez promene u nivou imunoglobulina u serumu. Ipak nije zabeležen klinički značajan terapijski efekat (12).

Abatacept

Abatacept (CTLA4-Ig) je fuzioni protein koji onemogućava interakciju između CD86/80 i CD28 kostimulatornih molekula, tj sprečava interakciju između antigen-prezentujućih ćelija i CD4+ T-limfocita. To za posledicu ima smanjenju produkciju citokina i smanjenu aktivaciju B-limfocita. Abatacept je ispitivan u dve velike randomizovane, dvostruko-slepe, placebo kontrolisane studije kod bolesnika sa SLE, sa i bez lupusnog nefritisa. U obe studije abatacept nije postigao primarni cilj, to jest nije doveo do smanjenje učestalosti egzacerbacije bolesti. Ipak, pokazao se efikasnim u prevenciji BILAG A poliartritisa, kod bolesnika bez zahvatanja važnih unutrašnjih organa (13).

TNF-inhibitori

Faktor tumorske nekroze – alfa (TNF- α) nije samo proinflamatorni, već i regulatorni citokin, koji igra značajnu ulogu u patogenezi SLE. TNF- α je povišen kod bolesnika sa SLE. Dve velike randomizovane kliničke studije imale su za cilj da ispituju efikasnost i bezbednost infliksimaba i etanercepta kod bolesnika sa SLE, ali obe su prevremeno prekinute (14,15). Pored toga TNF-inhibitori korišćeni u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom, mogu da dovedu do stvaranja ANA kod 30% bolesnika, a u manjem broju slučajeva i do ispoljavanja "Lupus-like" sindroma. Objavljeno je više slučajeva razvoja ozbiljnih oblika SLE tokom primene TNF-inhibitora u drugim indikacijama. Zbog toga postoji preporuka da se kod bolesnika sa RA koji se leče TNF-inhibitorima redovno prate ANA (16).

Tocilizumab u SLE

Tocilizumab je monoklonsko antitelo na receptor za IL-6. Ispitivan je u otvorenoj studiji kod 16 bolesnika sa blagim do umerenim SLE. Kod svih bolesnika koji su imali zapaljenje zglobova (n=7) došlo je do smirivanja artritisa. Kod 50% bolesnika zabeleženo je smanjenje SELENA indeksa za ≥ 4 . Takođe je zabeleženo smanjenje koncentracije anti-ds-DNA antitela za 47%. Nijedan od bolesnika nije imao aktivan nefritis. Zabeležena je dozno-zavisna neutropenija kao posledica terapije tocilizumabom, ali je zaključeno da je podošljivost tocilizumaba bila zadovoljavajuća. Potrebne su randomizovane kliničke studije koje bi razjasnile kliničku efikasnost i bezbednost tocilizumaba u SLE (17).

Biološki lekovi u Sjogrenovom sindromu (SS)

Glavno patohistološko obeležje SS je infiltracija žlezda sa spoljašnjim lučenjem mononuklearnim ćelija, pre svega CD4+ T-limfocitima. Zabeleženo je povećano stvaranje i oslobađanje citokina (IFN- γ and IL-2), povećana aktivacija B-limfocita i produkcija autoantitela, uz povećan rizik za razvoj limfoma B-ćelija.

Rituximab

Smatra se da B-limfociti imaju ključnu ulogu u patogenezi SS. Rezultati primene RTX u SS su donekle kontradiktorni. Dve randomizovane studije pokazale su značajno smanjenje zamora i poboljšanje ekskretorne funkcije pljuvačnih žlezda nakon započinjanja terapije rituksimabom kod bolesnika sa Sjogrenovim sindromom (18,19). Rezultati nisu potvrđeni u velikoj multicentričnoj studiji, čiji je primarni cilj bio poboljšanje u dva od navedena četiri parametra – aktivnost bolesti, bolovi u zglobovima, zamor i “sicca sindrom” (20). Nasuprot tome, podaci iz nekoliko prospektivnih studija (21,22), kao i podaci iz španskog registra (23) ukazuju na smanjenje aktivnosti bolesti i povoljan efekat na ekstraglandularne manifestacije kod bolesnika sa SS lečenih rituksimabom. Potrebne su dodatne randomizovane kliničke studije koje bi razjasnile kliničku efikasnost i bezbednost rituksimaba u SS (17).

Epratuzumab

U jednoj otvorenoj studiji, u koju je bilo uključeno 16 bolesnika sa SS, mesečno je primenjena infuzija epratuzumaba tokom 4 uzastopna meseca. Rezultati pokazuju značajan klinički odgovor kod polovine bolesnika u različitim vremenskim periodima (24).

Belimumab

Klinička istraživanja ukazuju na povezanost između nivoa BAFF i koncentracije antitela (IgG, RF, anti-Ro i anti-La antitela) (25). Biološki lekovi koji blokiraju BAFF bi mogli da budu potencijalno efektivna terapija u SS. Dve otvorene kliničke studije II faze (26,27), čija je svrha bila da se ispita efikasnost i bezbednost belimumaba kod 30 bolesnika sa primarnim SS, dostigle su primarni terapijski cilj.

Abatacept

Na malom broju bolesnika u dve kliničke studije (28,29) pokazano je da abatacept smanjuje stepen inflamacije pljuvačnih žlezda i povećava ekskretornu sposobnost istih, te dovodi do poboljšanja u više kliničkih i laboratorijskih parametara.

TNF-inhibitori

Jedna velika, dvostruko slepa, placebo-kontrolisana klinička studija u kojoj je ispitana efikasnost i bezbednost infliksimaba u SS, nije ukazala na bilo kakav klinički značajan efekat (30). Dve druge studije ispitale su efikasnost etanercepta, i u obe rezultati nisu bili zadovoljavajući (31,32)

Tocilizumab

Kod bolesnika sa SS nađena je povišena koncentracija IL-6 u serumu. IL-6 igra važnu ulogu u diferencijaciji B- i T-limfocita i razvoju zamora. Trenutno je u toku randomizovana klinička studija poređenja tocilizumaba i placebo kod bolesnika sa SS (NCT01782235), čiji se završetak očekuje u januaru 2017. godine.

Biološki lekovi u sistemske sklerozi (SSc)

Za razliku od drugih reumatskih oboljenja, kliničke studije nisu pokazale značajniju efikasnost pojedinih bioloških lekova u lečenju sistemske skleroze. Većina tih studija su bile opservacione, i uključivale su mali broj bolesnika.

TNF-inhibitori

TNF-inhibitorinisu imali značajniji efekat na kožne promene, laboratorijske markere sinteze kolagena i plućnu fibrozu u SSc. Pokazano je da bi ovi lekovi mogli da budu korisni kod bolesnika sa artritismom u okviru SSc (33,34), uz povoljan uticaj na funkcijsku sposobnost merenu HAQ-indeksom nesposobnosti (35). Kod nekih bolesnika sa SSc lečenih TNF-inhibitorima zabeleženo je pogoršanje intersticijske bolesti pluća.

Rituksimab

Efekat ritksimaba na kožne promene i plućnu funkciju ispitan je u opservacionoj studiji koja je uključila 63 bolesnika sa SSc. Rezultati su upoređeni sa bolesnicima iz EUSTAR (European Scleroderma Trial and Research, engl.) baze, koji nisu lečeni RTX. Nađeno je da kod bolesnika na terapiji RTX dolazi do značajnijeg smanjenja Rodnanovog kožnog indeksa ($-24.0 \pm 5.2\%$ vs $-7.7 \pm 4.3\%$; $p=0.03$). U podgrupi bolesnika sa intersticijskom bolešću pluća lečenih RTX ($n=9$) zabeležena je stabilizacija parametara plućne funkcije u odnosu na kontrolnu grupu ($0.4 \pm 4.4\%$ vs $-7.7 \pm 3.6\%$; $p=0.02$). Podnošljivost i bezbednost RTX kod bolesnika sa SSc se nije značajnije razlikovala od podataka iz kliničkih studija u kojima je ovaj biološki lek ispitivan u drugim indikacijama(36).

Tocilizumab

Tocilizumab je ispitivan u dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, IIa faze, koja je uključila 87 bolesnika (43 bolesnika je lečeno tocilizumabom, a 44 placebo). Srednja promena Rodnanovog kožnog indeksa u podgrupi bolesnika lečenih tocilizumabom nakon 24 nedelje bila je -3.92, a u podgrupi bolesnika lečenih placebo -1.22. Ta razlika nije bila statistički značajna. Nije bilo značajne razlike u funkcijskoj sposobnosti, stepenu zamora, bolu ili aktivnosti bolesti u dve podgrupe bolesnika. Iako rezultati nisu ohrabrujući, autori su zaključili da treba da se sprovede ispitivanje III faze, kako bi se doneo definitivni sud o efikasnosti leka (37).

Biološki lekovi u polimiozitisu/dermatomiozitisu

Prema podacima iz registara zabeležen je porast primene rituksimba i abatacepta kod bolesnika sa polimiozitisom i dermatomiozitisom (38). Oko 65% bolesnika sa refraktarnim PM/DM imalo je

zadovoljavajući odgovor, dok primena TNF-inhibitora i anakinre (antitela na IL-1) nije dala značajne rezultate. Podnošljivost RTX i abatacepta je bila zadovoljavajuća.

Biološki lekovi u primarnim vaskulitisima

Primarni vaskulitisi su heterogena grupa autoimunskih oboljenja, koja se karakterišu zapaljenjem i nekrozom zida, kao i obliteracijom krvnih sudova, što za posledicu ima ishemiju tkiva i organa koje ti krvni sudovi vaskularizuju. Vaskulitisi se mogu klasifikovati u odnosu na veličinu krvnih sudova koji su zahvaćeni na vaskulitise velikih, i krvnih sudova srednje veličine (gigantocelularni vaskulitis sa reumatskom polimijalgijom, Takayasu arteritis, nodozni poliarteritis) i vaskulitise malih krvnih sudova (Henoch-Schonlein purpura i ANCA pozitivni vaskulitisi – granulomatoza sa polinagitisom, eozinofilna granulomatoza sa polinagitisom i mikroskopski polinagitis)

TNF-inhibitori

TNF-inhibitori su našli široku upotrebu u lečenju različitih zapaljenskih reumatskih i nereumatskih oboljenja. Povećana koncentracija TNF- α nađena je i u nekim vaskulitisnim sindromima. Jedna velika studija je retrospektivno analizirala 99 bolesnika sa *polimijalgijom reumatikom* (PMR), koji su lečeni anti-TNF lekovima (infliksimab ili etanercept). Nakon uvođenja TNF-inhibitora zabeleženo je klinički značajno poboljšanje, kao i mogućnost smanjenja doze glukokortikoida u svim slučajevima (39).

Efikasnost i bezbednost TNF-inhibitora kod bolesnika sa Takayasu arteritisom bila je cilj retrospektivne analize, koja je uključila 84 bolesnika sa refraktarnim oblikom ovog vaskulitisa uprkos imunosupresivnoj terapiji. 68 bolesnika je lečeno infliksimabom (5mg/kg) u kombinaciji sa metotreksatom ili azatioprinom. 37% bolesnika dostiglo je kompletnu remisiju, a 53.5% bolesnika imalo je parcijalan odgovor na terapiju. Zaključeno je da su TNF-inhibitori efikasna terapija u Takayasu arteritisu. Neželjene reakcije, uglavnom infekcije, zabeležene su kod 20% ispitanika (40). Ipak opisani su slučajevi nezadovoljavajućeg odgovora Takayasu arteritisa na TNF-inhibitore, kao i razvoj ovog vaskulitisanog sindroma pod terapijom infliksimabom, koji je primenjen u cilju lečenja Crohnove bolesti (41).

Rezultati randomizovane, placebo kontrolisane, dvostruko slepe kliničke studije, koja je uključila 180 bolesnika obolelih od granulomatoze sa poliangitisom (GPA), od kojih je polovina lečeno etanerceptom nakon neuspeha terapije ciklofosfamidom, pokazali su značajno veći rizik za razvoj malignih bolesti u odnosu na opštu populaciju. Nešto veći rizik su imali bolesnici koji su primali TNF-inhibitor, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (42). Zaključeno je da etanercept dodatno povećava rizik za malignitet kod bolesnika sa GPA, koji su prethodno lečeni citotoksičnim lekovima, te da ih treba izbegavati u ovoj indikaciji.

Rituximab

Među biološkim lekovima rituksimab se pokazao najefikasnijim u lečenju primarnih vaskulitisa koji zahvataju male krvne sudove. Kod bolesnika sa GPA mikroskopskim poliangitisom (MPA) RTX je pokazao sličnu efikasnost ciklofosfamidom, a bio je superioran kod bolesnika sa teškim relapsima bolesti (43). Zaključeno je da je RTX dokazana alternativa ciklofosfamidom, a njegova primena u refraktarnoj GPA postao je standard lečenja. Opisani su pojedinačni slučajevi uspešne primene RTX kod bolesnika sa refraktarnim Takayasu arteritisom (44), kao i kod bolesnika sa eozinofilnom granulomatozom i polinagitisom (45).

LITERATURA

1. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011; 187(1):538-552
2. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(5):2610-2615
3. Charles N, Hardwick D, Daugas E et al. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med* 2010; 16(6):701-707
4. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):222-33
5. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012 Apr;64(4):1215-26
6. Weidenbusch M, Römmele C, Schrötle A et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106-11
7. Witt M, Grunke M, Proft F et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* 2013; 22(11): 1442-9
8. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4):449-56
9. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab, a humanized antiCD20 antibody, in patients with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III BELONG study. *Arthritis Rheum*. 2010;62 (Suppl):606–7
10. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 3918–3930
11. Gunnarsson I, van Vollenhoven RF. Biologicals for the treatment of systemic lupus erythematosus? *Ann Med*. 2012 May;44(3):225-32
12. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2014, 73: 183-190
13. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010, 62: 3077-3087
14. ClinicalTrials.gov. TNF blockade with remicade in active lupus nephritis WHO class V (TRIAL) (NCT00368264). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368264?term=SLE+AND+TNF&rank=1>. Accessed February 16, 2010.
15. ClinicalTrials.gov. Etanercept for the treatment of lupus nephritis (NCT00447265). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447265?term=SLE+AND+TNF&rank=3>. Accessed February 16, 2010
16. Sforzo E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010; 37:204–205

17. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 542-552
18. Dass S, Bowman SJ, Vital EM et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-4.
19. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960-8.
20. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233-42.
21. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R172
22. Meiners PM, Arends S, Brouwer E et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1297-302.
23. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468
24. Steinfeld SD, Tant L, Burmester G et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R129
25. Mariette X, Roux S, Zhang J et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:168-71
26. Mariette X, Seror R, Quartuccio L et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2013, Dec 17. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991
27. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjogren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:490-4.
28. Adler S, Korner M, Forger F. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res* 2013;65:1862-68.
29. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1393-6
30. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50: 1270-6.
31. Sankar V, Brennan MT, Kok MR et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-5.
32. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P et al. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31: 96-101.
33. Denton CP, Engelhart M, Tvede N et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 68(9), 1433-1439 (2009).
34. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 25(1), 23-28 (2007).
35. Phumethum V1, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2011 Feb;38(2):289-96

36. Jordan S, Distler J, Maurer B et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2013-204522
37. Khanna D, Denton CP, Jähreis A et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2630-40
38. Svensson J, Tjärnlund A, Balsam H et al. Use Of Biologics In Polymyositis and Dermatomyositis – A National Register Study. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10 :2056
39. Aikawa NE, Pereira RM, Lage L et al. Anti-TNF therapy for polymyalgia rheumatica: report of 99 cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2012;31(3):575–579
40. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):678–684
41. Osman M, Aaron S, Noga M et al. Takayasu's arteritis progression on anti-TNF biologics: a case series. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):703–706
42. Silva F, Seo P, Schroeder DR et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2495–2503
43. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(1):15–23.
44. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):75–79
45. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2865–2871

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, School of Medicine University of Belgrade

BIOLOGICAL THERAPY IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

PREDRAG OSTOJIC

In contrast to chronic arthritis, only few biologic drugs are registered for the use in systemic connective tissue disease. However, there are some knowledge about efficacy and safety of biologic drugs with different mode of action in systemic diseases, from clinical studies (randomized and observational), as well as registries of patients, in which biological therapy was used „off label“.

Key words: biological therapy, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, vasculitis

PL 05.*Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu**Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Klinika za reumatologiju***SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I TRUDNOĆA****BOJANA STAMENKOVIĆ**

KRATAK SADRŽAJ: *Sistemska eritemski lupus (SEL) je autoimunska bolest koja se najčešće javlja kod žena tokom njihovog reproduktivnog perioda. Izuzev žena koje su imale tretman Ciklofosfamidom, obolele od SEL izgleda da nemaju poremećen fertilitet. Bolesnice sa ovom bolešću su pod većim rizikom za komplikacije u trudnoći, kao što su spontani pobačaj, prevremeni porođaj, intrauterini zastoj u rastu ploda, sindrom neonatalnog lupusa, pogoršanje bolesti, preeklampsija i druge komplikacije. Ponavljani spontani pobačaji kod žena sa antifosfolipidnim antitelima i kompletan srčani blok udružen sa anti - Ro antitelima ostaje nerešen problem. Ishod trudnoće za majku i dete je najbolji kada je SEL pod dobrom kontrolom najmanje 6 meseci pre trudnoće. Pravilna kontrola i agresivno lečenje komplikacija, saradnja ginekologa i reumatologa su neophodan preduslov za uspešan ishod trudnoće*

Ključne reči: sistemska eritemski lupus, trudnoća

Acta rheum Belgrad 2016; 46 (sapl. 1): 31-35

Sistemska eritemski lupus SEL je autoimuna bolest, najčešće počinje u trećoj deceniji života, kod mladih žena u najreproduktivnijem periodu. Žene obolele od SEL izgleda da nemaju smanjeni fertilitet, izuzev onih koje su lečene Ciklofosfamidom. Ishod trudnoća je značajno poboljšao, a stepen izgubljenih trudnoća je smanjen sa 43% na 17% poslednjih godina (1). Žene koje boluju od SEL su na visokom riziku od komplikacija u trudnoći kao što je preeklampsija i prevremeni porođaj, a one sa antifosfolipidnim sindromom (AFS) imaju povećan rizik za izostali pobačaj i intrauterino uginuće ploda (2,3,4). Za optimalan ishod trudnoće neophodan je multidisciplinarni pristup sa pravilnim usmeravanjem bolesnica kada da planiraju trudnoću kao i praćenje trudnoće, lečenje osnovne bolesti i mogućih opstetričkih komplikacija i neonatalni monitoring.

Planiranje trudnoće u SLE

Aktivna bolest u vreme začeća je loš prediktor ishoda trudnoće. U žena sa SLE trudnoću treba planirati u periodu smirenja bolesti. Izgleda da je najbezbedniji metod kontracepcije u aktivnoj bolesti primena intrauterinih kontraceptivnih sredstava, mada postoje dokazi o efikasnosti oralnih kontraceptivnih preparata iz randomizovanih kontrolisanih studija. Bolesnice sa antifosfolipidnim antitelima (aFL) na velikom su riziku od tromboze i treba da izbegavaju kontraceptive koji sadrže estrogene (5).

U trudnoći se javljaju hormonske i fiziološke promene koje mogu da podstaknu aktivnost SEL. Kod manjeg broja bolesnica trudnoća može predstavljati veliki rizik za majku, kada je treba savetovati da je izbegne. Kontraindikacije za trudnoću su teška plućna hipertenzija (SPAP veći od 50 mmHg), teška restriktivna bolest pluća (FVC manji od 1l), uznapredovala renalna insuficijencija (a kreatinin veći od 2.8 mg /dl), uznapredovala srčana bolest, prethodna teška preeklampsija, skorašnja tromboza (vremenski razmak kraći od 6 meseci) (2,4). Ukoliko ne postoje kontraindikacije za trudnoću, bolesnica mora da bude obaveštena o rizicima za majku i fetus i da se sagleda terapija

pre začeća. Posebno je značajno određivanje specifičnih antitela kod majke –aFL i anti Ro antitela, čije prisustvo predstavlja rizik za fetus. Optimalna kontrola bolesti treba da se obezbedi najmanje 6 meseci pre začeća. Bolesnica treba da dobije dozvoljene lekove koji obezbeđuju dobru kontrolu bolesti. Hipotiroidizam u SEL dovodi do lošeg ishoda trudnoće. Uticaj trudnoće na tok SEL ispitivan je u brojnim studijama sa kontroverznim nalazima o učestalosti pogoršanja bolesti, koje se prema različitim izveštajima kreće od 25 – 65%. Smirena bolest pre začeća nosi znatno manji rizik od pogoršanja bolesti u toku trudnoće u odnosu na aktivni SEL (2,3,6). Najčešće se pogoršanje bolesti javlja u II tromesečju ili posle porođaja u vidu kožnih i zglobnih manifestacija. Kod malog broja bolesnika javljaju se ozbiljne manifestacije (nephritis, psihoza, trombocitopenija). Pojava pogoršanja SEL pokazala je jasnu povezanost sa: aktivnošću bolesti 6 meseci pre začeća, sa ranijim postojanjem lupusnog nefritisa i prekidom lečenja antimalaricima. Trudnoća se mora prekinuti kod malog broja bolesnica zbog lupusne aktivnosti.

Komplikacije trudnoće

Nesumnjivo je da SEL bolesnice imaju veliki rizik od komplikacija tokom lečenja i povećan stepen mortaliteta. U poređenju sa zdravim ženama, gravidne SEL bolesnice imaju veliki rizik od komplikacija kao što su smrt majke, preeklampsija, prevremeni porođaj, tromboza, infekcija i hematološke komplikacije. Preeklampsija je komplikovala SEL trudnoću u 16 -30% bolesnica. Predisponirajući faktori za preeklampsiju obuhvataju; poodmakle godine starosti za trudnoću, ličnu ili familijarnu istoriju za pre-eklampsiju, postojanje hipertenzije ili dijabetesa i gojaznost, aktivni, ili istoriju bolesti za aktivni lupusni nefritis, prisustvo aFL, smanjenje nivoa komplementa i trombocitopeniju (8). Moguće su teškoće u diferenciranju preeklampsije u SEL trudnoći od pogoršanja lupusnog nefritisa. U oba slučaja se može povećati proteinurija. pogoršati renalna funkcija, može se javiti hipertenzija i trombocitopenija. Predloženi vodiči za preeklampsiju nisu dovoljno senzitivni ni specifični. Multipli biomarkeri: placentalni faktor rasta (PIGF), vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), solubilna fms -like tirozin kinaza-I(sFLT1) i solubilni endoglin (sENG) su predloženi za moguće prediktore, međutim nisu pokazali dobru senzitivnost, posebno u SEL. Dakle, u nekim slučajevima je veoma teško diferencirati nefritis u SEL od preeklampsije, mada mogu i oba stanja da se jave kod iste bolesnice. Veliki rizik od komplikacija biopsije bubrega u odmakloj trudnoći ograničava njenu primenu(2).

Opstetričke komplikacije

Ishod trudnoće kod bolesnica sa SEL odlikuje se visokim rizikom od neželjenog gubitka ploda, prevremenog porođaja, intrauterinog zastoja u rastu ploda i nastanka sindroma neonatalnog lupusa. Međutim, procenat gubitka ploda se smanjio, a procenat živorođenih kreće se od 80 -90% prema nedavnim saopštenjima (6). Gubitak ploda povezan je sa aktivnom bolešću i lupus nefritisom. Preživljavanje ploda povezano je i sa drugim negativnim prediktorima kao što je proteinurija, hipertenzija, trombocitopenija i prisustvo aFL antitela i antitela na ribonukleoproteine SS-A(Ro) i SS -B (La). Prevremeni porođaj i morbiditet je jedan od najčešćih problema trudnoće u SEL. Uzroci prevremenog porođaja su hipertenzivne komplikacije, intrauterini zastoj rasta ploda, oligohidramnion, tireoidna bolest i teška egzacerbacija SEL. Intrauterini zastoj u rastu ploda javlja se u 10 -30% trudnoća u SEL (9). Gubitak ploda povezan sa prisustvom aFL antitela, može se javiti u svim stadijumima trudnoće, premda se češće dešava u II i III trimestru trudnoće. Rani gubitak ploda u I i kasni gubici u II i III trimestru mogu biti posledica dejstva i drugih činilaca a ne samo aFL antitela. Nivoi delovanja aFL antitela obuhvataju poremećaje implantacije, placencije i placentalne tromboze. Direktnim dejstvom aFL antitela dovode do aktivacije komplementa i indukcije proinflamatornog odgovora, do

aktivacije endotelnih ćelija i ekspresije adhezionih molekula, što dovodi do tromboze. Indirektnim dejstvom aFL antitela, vezivanjem za beta2 glikoprotein I (beta2 GPI), utiču na smanjenje sinteze i sekrecije horionskog gonadotropina i gubitak antikoagulantne funkcije, čime se remeti implantacija i/ili nastaje intervilozna tromboza. Vezivanjem za aneksin A5 dolazi do gubitka integriteta zaštitnog sloja „štita“ na sinciciotrofoblastu, što dovodi do placentalne tromboze (10,11) koja izaziva placentalnu insuficijenciju, intrauterini zastoj razvoja ploda i fetalnu smrt. U odsustvu aFL antitela, ishemijska patologija placente može da nastane kod urođene trombofilije i aktivne bubrežne bolesti koja može da dovede do preeklampsije, koja izaziva insuficijenciju placente i fetalnu smrt.

Neonatalni lupus (NL) predstavlja pasivno stečenu autoimunsku bolest koja nastaje transplacentalnim prolazom anti Ro i anti La autoantitela iz maternalne cirkulacije. Većina manifestacija kao što je raš, hematološke i hepatične abnormalnosti posledica su prisustva maternalnih antitela u neonatalnoj cirkulaciji. Postoji tendencija čišćenja ovih antitela za 6-8 meseci od rođenja. Srčane komplikacije su rezultat permanentnog oštećenja sprovodnog sistema fetusa maternalnim antitelima a obuhvataju defekte u sprovođenju, strukturalne abnormalnosti, kardiomiopatiju i kongestivnu srčanu insuficijenciju. Najozbiljnija manifestacija NL je kompletni kongenitalni srčani blok (KSB) koji dovodi u 15 -30% slučajeva do fetalnog mortaliteta i posledica je vezivanja pomenutih antitela za sprovodni sistem srca, gde dovode do inflamacijsko fibrozne reakcije. Kod žena sa anti Ro i anti La antitelima potrebna je doppler ehokardiografija, kinetokardiogram i transabdominalni elektro-kardiogram u monitoringu srca fetusa u toku graviditeta, koji se započinje od 16 i nastavlja do 26 gestacijske nedelje. Cilj ovih pregleda je da se u ranoj fazi otkrije srčani blok i prati da li srce dobro funkcioniše da bi se fetus pripremio za pacemaker ukoliko je potreban kada se rodi novorođenče. Rano otkrivanje sprovodnih smetnji kao što je produžen PR interval predstavlja ozbiljan znak upozorenja. Iako pojava ranih blokova nekada može biti tranzitorna, progresija KSB je nepredvidljiva. Ukoliko PR interval ostane perzistentno produžen primena jedinjenja kortikosteroida sa fluorom pokazala se korisnom za preživljavanje fetusa u nekim studijama. Većina preživelih novorođenčeta zahteva ugradnju pacemakersa. KSB se javlja u 2% slučajeva iz prve trudnoće. Kod žena koje su imale dete sa KSB rizik raste do oko 16 -20% sa ponovljenim trudnoćama. Drugi rizik faktori za pojavu KSB su visoki nivoi maternalnih antitela, hipotiroidizam majke i genetski polimorfizam fetusa (12). Nema dobrih dokaza za lečenje srčanog bloka fetusa pre rođenja, mada neke preliminarne studije ističu da žene koje tokom trudnoće uzimaju hydroxychlorochine imaju manji rizik za ove komplikacije.

Kod trudnica koje su u prethodnoj trudnoći imale bebe sa KSB tretman sa iv imunoglobulinima koji sprečava transport patogenih autoantitela u fetus je od koristi.

Lečenje SEL i trudnoće

U lečenju SEL i trudnoće učestvuju tim lekara koji čine reumatolog, ginekolog i nefrolog ukoliko je prisutna bubrežna bolest ili će se kasnije ispoljiti. Pre započinjanja terapije treba obaviti konsultacije i savetovanja pre začeća, uključujući diskusiju o teratogenom dejstvu i neželjenim efektima lekova za SEL i kontracepciji kada se uključi terapija. Idealno bi bilo da bolesnice planiraju trudnoću u periodu kompletne remisije bolesti. Kako je remisija bolesti izuzetno retka, većina bolesnica na početku trudnoće koristi male doze kortikosteroida. Nijedan od medikamenata koji se koristi za lečenje SEL nije apsolutno bezbedan u trudnoći. Pre odluke o terapiji treba da se proceni rizik i korist određenog medikamenta u konsultaciji sa bolesnicom. U toku prvog tromesečja većinu lekova treba izbeći.

Primena **NSAIL** u I tromesečju trudnoće je udružena sa visokim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija i sa oštećenjem bubrežne funkcije fetusa. Preporuka je da seovi lekovi koriste razumno u I i II tromesečju i prekinu u poslednjem tromesečju (2). **Kortikosteroidi (prednizolon, puls metilprednizolon, jedinjenja sa fluorom, betametazon, deksametazon).** Većina bolesnica

ulazi u graviditet sa malom dozom kortikosteroida koja služi kao terapija održavanja. Manje od 10% koncentracije leka u krvi majke dospeva u cirkulaciju fetusa jer placentne hidrolaze inaktiviraju prednizon i prednizolon. Male doze prednizona su potpuno bezbedne za fetus (2,3). Visoke doze kortikosteroida dovode do komplikacija: preeklampsija, prevremeni porođaj, povećava se rizik od gestacionog dijabetesa, infekcija i osteoporoze, a kod dece može doći do oštećenja neuropsihološkog razvoja. Preporučuje se u slučaju akutnog pogoršanja najmanja moguća doza pulsne terapije. Ograničiti se na 1 kurs za sazrevanje pluća fetusa(2).

Antimalariji. Hydroxychloroquine - Chloroquine prolazi kroz placentu i može da se akumulira u strukturama koje sadrže melanin. Kod uzimanja doza većih od preporučenih može doći do poremećaja retine i unutrašnjeg uha. Prekid uzimanja leka na početku graviditeta ne sprečava izloženost fetusa ototoksičnosti koja se retko javlja, zbog dugog poluvivota i eliminacije leka. Preporučuje se nastavak lečenja Chloroquine-om u svim trudnoćama u slučaju da ga je bolesnica prethodno uzimala, čime se redukuje rizik od pogoršanja bolesti, KSB i NL. Hydroxychloroquine se pokazao potpuno bezbednim za vreme trudnoće i laktacije (7).

Azathioprine je jedan od imunosupresivnih agenasa za koji postoje dokazi da je bezbedan u trudnoći. Doza je limitirana na maksimum 2 mg/kg/dnevno da bi se izbegao rizik od fetalne citopenije i imune supresije. Među drugim imunosupresivima za koje ne postoje dokazi o riziku za fetus, nalaze se inhibitori kalcineurina, takrolimus i ciklosporin. **Leflunomid** treba da se prekine 2 godine pre začeća zbog dokazanih teratogenih svojstava. Većina drugih agenasa kao što je **Ciklofosamid**, **Metotreksat** i **Mikofenolat** su kontraindikovani za vreme trudnoće i treba ih prekinuti 3 meseca pre začeća. Podaci o **biološkim lekovima** kao što su rituksimab i belimumab su veoma oskudni; preporučuje se njihov prekid pre začeća (2,13).

Većinu najčešće korišćenih antihipertenzivnih lekova treba izbeći ili ih koristiti krajnje obazrivo, jer su saopštene malformacije izazvane ACE inhibitorima i inhibitorima angiotenzin II receptora, neonatalna arterijska hipotenzija, bubrežna slabost i smrtni ishod. Intrauterini zastoj u rastu fetusa i fetalna bradikardija opisani su kao komplikacija primene beta adrenergičnih blokatora. Diuretici mogu smanjiti uteroplacentalnu perfuziju. Bezbedni lekovi u lečenju hipertenzije u trudnoći su hidralazin, metil dopa, nifedipin i labetalol (2,14)

Lečenje SEL i trudnoće kod žena koje imaju aFL antitela ili prethodne kliničke manifestacije sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (AFS) ne razlikuje se od lečenja primarnog opstetričkog AFL i obuhvata primenu antiagregacionih doza aspirina i ili profilaktičkih ili podešenih doza niskomolekularnog ili nefrakcionisanog heparina. Bolesnice sa SEL koje su pre trudnoće zbog trombotičkih komplikacija lečene oralnom antikoagulantnom terapijom, treba prevesti na heparin pre začeća ili najkasnije 2 nedelje od prvog izostalog menstrualnog ciklusa (2,3,4,14). Lečenje heparinom se nastavlja 6 nedelja posle porođaja.

LITERATURA

1. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over 40 year period. J Rheumatol. 2005;32(9):1709-12 (Pub Med)
2. Aisha Lateef and Michelle Petri. Managing lupus patients during pregnancy. Best Pract. Res Clin Rheumatol. 2013 Jun; 27(3):10.1016/j.berh. 2013.07.005.
3. Radmila Petrović. Trudnoća i zapaljenjske reumatske bolesti. Acta Rheum Belgrad 2007;37 (supl.1): 23-29
4. Ljudmila Stojanović, Željko Miković. Terapijski model u akušerskom antifosfolipidnom sindromu. Acta Rheum Belgrad 2006 (supl.1); 50-53
5. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. J Autoimmun. 2012;38(2-3): 1170-176. (Pub Med)

6. Carvalheiras G, Vita P, Marta S et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: a review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3): 302-306
7. Clowse ME, Magder L, Witter F et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-47.
8. Lateef A, Magder L, Petri M. Decrease in Complement C3 Levels during Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy is Associated with Higher Rates of Preeclampsia. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):S193.
9. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera -Lastra O et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clinical rheumatology*. 2012;31(5):813-19.
10. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA et al. Lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, predict adverse pregnancy outcome in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012doi:10.1002/art.34402(Pub Med)
11. Di Simone N, Raschi E, Testoni C et al. Pathogenic role of anti-beta2 glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti beta2 glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3): 462-467.
12. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol*. 2010;72(3): 189-197
13. Carina Gotestam, Scorpen Maria Hoeltzenbein, Angela Tincani et al. The EULAR point to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;0: 1-16
14. Julija Flint, Sonia Panchal, Alice Hurrell et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology Guidelines BSR BHPR*. doi:10.1093/rheumatology/kev405

S U M M A R Y

Medical Faculty University Nis, Institute for treatment and rehabilitation Niška Banja

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY

BOJANA STAMENKOVIĆ

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects women during their childbearing years. With the exception of women who have had prior treatment with cyclophosphamide, women with SLE do not appear to have reduced fertility. Women with SLE are at higher risk for pregnancy complications such as fetal loss, pre-term birth, intra-uterine growth restriction, neonatal lupus syndromes, disease flares, pre-eclampsia and other complications. Refractory pregnancy loss in those with antiphospholipid antibodies and complete heart block associated with anti-Ro antibodies remain unresolved issues. The outcomes for both mother and child are best when SLE has been under good control for at least six months before pregnancy. Proper control and aggressive treatment of complication, as well as the cooperation between obstetrician and rheumatologists, are a prerequisite for a successful outcome of pregnancy

Key words: systemic lupus erythematosus, pregnancy

PL 06.

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

NOVE MOGUĆNOSTI LEČENJA OSTEOARTRITISA

NEMANJA DAMJANOV, ANA ZEKOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Sadašnje lečenje osteoartritisa (OA) smanjuje tegobe obolelog, ali nema bitnog uticaja na zaustavljenje toka bolesti i popravku funkcije zglobova. Farmakološke i hirurške metode lečenja su ograničenog dometa i udružene su sa brojnim neželjenim dejstvima. Zbog toga postoji potreba i prostor za razvoj novih metoda lečenja OA. Među novim načinima lečenja posebnu pažnju privlače primena trombocitima-bogate plazme (Platelet Rich Plasma - PRP), autolognog kondicioniranog seruma-Orthokin-a (ACS) i autolognih matičnih ćelija (mesenchymal stem cells-MSC). Rezultati brojnih kliničkih studija pokazuju da primena PRP-a kao i primena ACS u terapiji OA ima značajno bolji terapijski efekat u odnosu na primenu hialuronske kiseline u smislu smanjenja bola i poboljšanja funkcije zglobova u OA u periodu od 6-12 meseci nakon terapije. Primena matičnih ćelija u OA takođe dovodi do smanjenja simptoma ali i do promena građe i oporavka zglobne hrskavice. Primena novih metoda lečenja OA pokazuje ohrabrujuće rezultate, ali broj i kvalitet do sada objavljenih rezultata kliničkih ispitivanja nije dovoljno veliki za konačne zaključke. Dodatna ispitivanja će pomoći u boljoj proceni efikasnosti i bezbednosti ovih metoda lečenja.*

Ključne reči: osteoarthritis, lečenje, trombocitima-bogata plazma-PRP, autologni kondicionirani serum - Orthokin - ACS, autologne mezenhimne matične ćelije - MSC

Acta rheum Belgrad 2016; 46 (supl. 1): 37-45

UVOD

Sadašnje lečenje osteoartritisa (OA) ne uspeva da bitno uspori tok bolesti niti da značajno popravi funkciju zglobova i kvalitet života bolesnika (1 – 3). Farmakološka terapija lekovima koji menjaju tok OA (DMOAD-disease modifying osteoarthritis drugs- glukozamin i hondroitin sulfat), intra- artikularnim injekcijama kortikosteroida ili hialuronata (HA), smanjenje telesne mase i umerena fizička aktivnost, pomažu da se umanja bol do nekog stepena, ali ne popravljaju značajno stanje obolelog (1). Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) ne zaustavljaju napredovanje OA mada smanjuju simptome (2,3). Produžena upotreba ovih lekova udružena je sa većim rizikom od gastrointestinalnog krvavljenja i kardiovaskularnih neželjenih događaja (4-7). Raznim hirurškim metodama je pokušana obnova oštećene hrskavice i oporavak funkcije zglobova, kao što su mikrofraktura, subhondralni drilling i abrazivna artroplastika. Ove tehnike imaju za cilj da pospeše zaceljenje stimulacijom vaskularizacije, formacijom fibrinskog čepa i aktivacijom matičnih ćelija (8). Sve ove tehnike su ograničenih dometa i nedovoljne dugoročne efikasnosti (8, 9,10). Kada farmakološke i hirurške strategije ne postignu cilj, što se često dešava, bolest progredira u završni stadijum OA, kada zamena zglobova postaje jedino rešenje. Ograničeni rok trajanja trenutno dostupnih zglobovih proteza, mogući neželjeni događaji, kao i druga ograničenja i rizici koji su povezani sa ovim lečenjem, ograničavaju primenu ove metode, posebno kod mlađih i fizički aktivnih pacijenata. Zbog toga postoji potreba i prostor za razvoj novih metoda lečenja OA.

Primena trombocitima-bogate plazme u osteoartritisu

Relativno nova strategija u terapiji OA je korišćenje ćelijskih elemenata i biomedijatora tkivnog odgovora. U osnovi primene metode trombocitima-bogate plazme (*Platelet Rich Plasma* - PRP) je zamisao da pomoću visoke koncentracije faktora rastamože da se utičenaobnavljanje oštećene hrskavice. Prava efikasnost ove terapije još uvek nije potpuno dokazana (11).

Mehanizam delovanja PRP

Kada se PRP ubrizga u oštećeni zglobo, trombociti se aktiviraju endogenim trombinom i /ili unutar zglobnim kolagenom (12). Nakon aktivacije, trombociti luče faktore rasta degranulacijom alfa granula (13). Neke od izlučenih supstancija imaju anti-katabolično i anti-inflamatorno dejstvo: antagonist interleikin (IL-)1 receptora inhibira aktivaciju NFkB gena, ključnog za apoptozu i inflamaciju (12, 14), solubilni receptori TNF vezuju TNF- α i sprečavaju njegovu interakciju sa ćelijskim receptorima i pro-inflamacijsku signalizaciju, TGF- β inhibira degradaciju hrskavice tako što reguliše i pojačava ekspresiju gena za inhibitore tkivnih metaloproteinaza (TIMP-1)(15). Nađeno je i da faktori rasta iz trombocita stimulišu sinovijske fibroblaste na sintezu hijaluronske kiseline (16).

Tehnički aspekti dobijanja trombocitima-bogate plazme

PRP se dobija nestandardizovanim centrifugiranjem autologne venske krvi, kada se koncentrišu trombociti u maloj zapremini plazme (17). Dobijeni trombociti se mogu stimulisati na veštački način, najčešće primenom kalcijum hlorida koji stimuliše trenutnu produkciju trombina i oslobađanje faktora rasta. Drugi stimulatori kao što su goveđi trombin i kolagen tip I dovode do postepenog i dužeg otpuštanja granula (18).

Klinička primena trombocitima-bogate plazme

Dejstvo PRP u OA je prvo proučavano u cilju povećanja anaboličke aktivnosti hondrocita, *Huang i sar*, kao i *Kilang i sar* prvi su pokazali u in vitro eksperimentima da PRP indukuje proliferaciju mezenhimalnih ćelija (19, 20). Druga istraživanja takođe u in vitro uslovima pokazala su da PRP utiče na aktivnost metaloproteinaza, sintezu kolagena, proteoglikana (21), stimuliše hondroците na proliferaciju i sintezu kolagena (22) i na proliferaciju fibroblasta, kao i da stimuliše ekspresiju gena odgovornih za hondrogenu i osteogenu diferencijaciju (23).

Nekoliko kliničkih studija sprovedeno je u svrhu procene razlike u efikasnosti PRP terapije u odnosu na primenu hijaluronata(HA) i u svakoj je dokazano da je u grupi ispitanika lečenih PRP-om došlo do značajno boljeg kliničkog odgovora (smanjenje bola i povećanje funkcije zgloba) u odnosu a grupu lečenu HA (24, 25, 26, 27).

Patel i sar. (28) su sprovedli studiju u kojoj je 74 bolesnika sa OA podeljeno u tri grupe: prva je dobila samo jednu injekciju PRP (n=26), druga grupa je dobila ukupno 2 injekcije PRP u razmaku od 3 nedelje (n=25), a treća grupa je dobila samo placebo injekciju fiziološkog rastvora (n=23). Kod sve tri grupe procenjivan je WOMAC skor od strane istraživača koji nije znao kojoj grupi ispitanik pripada, a praćenje je trajalo 24 nedelje. Primećeno je značajno poboljšanje funkcije u obe grupe koje su dobijale PRP, sa trendom smanjenja nakon 6 meseci od intervencije. Grupa koja je primila samo jednu injekciju PRP nije pokazala bolji terapijski odgovor u odnosu na grupu koja je primila 2 injekcije.

Prospektivna studija iz 2010.godine (29) obuhvatila je 100 bolesnika sa OA kolena lečenih PRP-om kod kojih je efikasnost terapije procenjivana pomoću IKDC i EQ-VAS nakon 6 i 12 meseci od

intervencije. Rezultati su pokazali odličan odgovor u prvih 6 meseci koji se nije održao nakon 12 meseci, iako su rezultati i tada bili značajno bolji od početnih. Isti autori su sprovedeli istraživanje kojim se merila efikasnost PRP terapije nakon 2 godine od aplikacije leka i pokazano je da se dobar terapijski odgovor održava samo u okviru prve godine, dok se kasnije gubi (30).

S obzirom da još uvek ne postoji standardizacija procesa dobijanja PRP-a, sprovedena je studija u kojoj se ispituje razlika u terapiji PRP dobijenom nakon jednostrukog i dvostrukog centrifugiranja (31). Primećeno je efikasnost terapije bila podjednaka u oba slučaja, s tim da je neželjeni događaj, aktivacija upale zgloba, javljao češće kod primene PRP dobijene dvostrukim centrifugiranjem, zbog veće koncentracije leukocita koja nastaje ovom metodom.

Postoje dokazi da u in vitro uslovima primena PRP-a ima uticaj na izmenu toka OA. Međutim, u kliničkim studijama, sem smanjenja bola i poboljšanja funkcije, PRP terapija ne dovodi do strukturalnih promena niti do izmene toka bolesti (32). Brojne studije su sprovedene u cilju procene efikasnost PRP terapije metodama snimanja. Nije primećena povezanost između primene PRP-a i parametara oporavka hrskavice MRI ili ultrazvučnim snimanjem (33, 34, 35).

Neželjena dejstvatomocitima-bogate plazme

Neželjena dejstva primene PRP-a su retka, blagog intenziteta i ograničenog trajanja. Najčešće su to lokalni simptomi kao što su bol na mestu aplikacije i znaci artritisa. Način dobijanja PRP-a može uticati na pojavu neželjenih efekata zbog razlike u prisutnom broju leukocita u PRP-u. Alergijske reakcije su moguće, ali retke s obzirom da se radi o autologom produktu. Najveću pažnju treba posvetiti izvođenju procedure u aseptičnim uslovima, radi izbegavanja intra-artikularne infekcije (36).

Primena autolognog kondicioniranog seruma-Orthokin-a u osteoartritisu

Autologni kondicionirani serum (ACS) pronađen je sredinom devedesetih u pokušaju da se napravi injektabilni materijal bogat anti-inflamatornih citokinima kao novom terapijskom opcijom u OA. Meijer i sar (37) otkrili su da izlaganje krvi staklenim kuglicama dovodi do brze i pojačane sekrecije nekoliko anti-inflamatornih citokina, uključujući IL-1 (receptor antagonist) Ra. Ovaj proces dokazano stimuliše sintezu IL-1Ra i drugih antiinflatamatornih citokina, kao što su IL-4, IL-10 i IL-13 (22) i čini osnov za razvoj ACS.

Način dobijanja Orthokina

Ortokin terapija predstavlja vid lečenja molekulima koje proizvode ćelije krvi samog pacijenta a koji smiruju zapaljenje i podstiču oporavak oštećenih i obolelih tkiva pacijenta. Pacijentu se izvadi 40ml krvi u specijalne špriceve u kojima se nalaze posebno pripremljene sterilne staklene kuglice. Pojedine ćelije krvi se tokom inkubacije od 6 sati, na 37°C, prilepe za površinu ovih kuglica. Takvo spajanje podstiče aktivaciju ovih ćelija koje proizvode i ispuštaju u krvnu tečnost molekule (citokine i faktore rasta) koji smiruju zapaljenje i podstiču oporavak oštećenih i obolelih tkiva. Nakon inkubacije krvi od 6 sati, krv se centrifugira, izdvoji se serum koji je obogaćen antizapaljenskim citokinima i faktorima rasta. Serum se podeli u pet uzoraka od po 2 ml. Prvi uzorak se odmah daje u oboleli zglob ili tkivo pacijenta. Ostali uzorci se zalede na -18°C. U razmacima od po 3 - 7 dana po jedan uzorak seruma se odmrzava i ubrizgava u zglob ili tkivo koje se leči.

Kliničke studije

Do sada objavljene studije bavile su se ispitivanjem efikasnosti terapije Orthokinima u odnosu na terapiju HA ili primenu placebo kod bolesnika sa OA. U prospektivnoj, randomizovanoj, duplo slepoj studiji (38) učestvovalo je 376 ispitanika koji su podeljeni u tri grupe u zavisnosti od toga da li su dobijali ASC, HA ili placebo. Studija je dizajnirana tako da registruje promenu od 20% u WOMAC scoru između grupa koje su dobijale ASC i HA, kao i između grupa lečenih HA i placebom. Poboljšanje funkcije mereno pomoću WOMAC i smanjenje bola mereno VAS-om, zabeleženo je u sve tri grupe ispitanika, a najizraženije je bilo u ACS grupi ($p < 0.01$). Nakon perioda praćenja od 2 godine, sve tri grupe su i dalje imale značajno poboljšanje OA mereno WOMAC i VAS, ali grupa tretirana ASC i dalje je imala značajno bolje rezultate

Yang i sar. (39) sprovedli su randomizovanu duplo-slepu studiju sa 167 pacijenata podeljenih u dve grupe. Prva grupa jedobijala Orthokin ($n=89$) a druga placebo ($n=78$). Klinički značajnim efektom i primarni ciljem u ovoj studiji smatralo se poboljšanje za 30% u WOMAC skali u grupi koja je dobijala Orthokin u odnosu na placebo grupu. U obe grupe pacijenata primećeno je značajno poboljšanje u WOMAC i VAS skoru u poređenju sa vrednostima pre studijske procedure. Grupa lečena Orthokinom imala je bolji terapijski efekat u odnosu na placebo grupu, ali bez statističke značajnosti. Orthokin grupa imala je statistički značajno bolji rezultat u pojedinim skalama KOOS upitnika (sport i simptomatologija) u poređenju sa placebo grupom.

Neželjeni efekti terapije

Direktno nakon primene ASC retko su primećeni blagi i srednje teški simptomi u smislu osećaja bola i pritiska u zglobovima, koji su nestali nakon nekoliko minuta ili u roku od 24 sata nakon injekcije (38). Veoma retko može doći do pojave septičnog artritisa (39).

Primena autolognih matičnih ćelija u osteoartritisu

Mezenhimalne matične ćelije (*mesenchymal stem cells*-MSC) su sposobne da formiraju ćelije mezodermalnog porekla i da se diferenciraju ka osteoblastima, hondrocitima i adipocitima (40, 41). Ekspimiraju površinske antigene CD105, CD 90 i CD 73, a karakteriše ih i odsustvo ekspresije HLA klase II molekula (42).

U in vitro uslovima dokazano je da pod uticajem tumor-growth factor β (TGF β) i insulin-like growth factor-1 (IGF-1) na MSC dolazi do stimulacije hondrogeneze. Pored sposobnosti da se diferenciraju u željene ćelije, poznato je da MSC imaju i imunomodulatorno dejstvo. One sekretuju TGF β , Vascular Endothelial Growth factor (VEGF), Epidermal Growth Factor (EGF) i razne druge bioaktivne molekule koji pospešuju proces oporavka tkiva. Ovi trofički faktori, kao i direktan međućelijski kontakt MSC i hondrocita utiče na hondrocitnu diferencijaciju i stvaranje matriksa (43, 44).

Ne postoji konsenzus oko najboljeg izvora MSC. U dosadašnjim istraživanjima najčešće su korišćene MSC porekla kosne srži, masnog tkiva i pupčane vrpce. Primećeno je da aspirat masnog tkiva sadrži veću koncentraciju MSC od aspirate kosne srži (1-7% vs 0.01-0.2%), uporedivog hondrogenog potencijala. Zbog tog svojstva kao i tehnički lakše izvodljivost, lipoaspirat se sve češće koristi kao izvor MSC u kliničkim studijama (32).

Klinička istraživanja

U kliničkim studijama koje su proučavale efekat intraartikularne injekcije autolognih MSC u terapiji OA primećeno je smanjenje bola i poboljšanje funkcije zgloba, sa različitim rezultatima u domenu efekta MSC na strukturalne izmene zgloba. *Centeno isar.* (45, 46) pokazali su u dva slučaja poboljšanje volumena hrskavice i meniskusa nakon aplikacije MSC porekla kosne srži. Ista grupa autora je kasnije na uzorku od 339 bolesnika sa OA kolena, od kojih je 69% imalo indicaciju za hirurškim tretmanom, nakon aplikacije MSC, samo 6.9% je i dalje moralo da operiše koleno. Od ukupnog broja ispitanika, 60% je imalo smanjenje bola za $>50\%$ u odnosu na vreme pre aplikacije MSC, a 40% je i nakon 11 meseci od terapije imalo smanjenje bola za $>75\%$ (47).

Pored značajnog uticaja na smanjenje bola u OA, postoje i dokazi o ulozi MSC u strukturalnom oporavku hrskavice (48, 49). Primena samo jedne intraartikularne injekcije autolognih MSC dovodi do smanjenja bola, bolje funkcije zgloba i povećanja debljine hrskavice kod 50% bolesnika. Nakon 6 meseci od aplikacije MSC, dolazi do pogoršanja bola, te autori ove studije smatraju da bi ponovljena injekcija MSC bila od koristi (49).

Istraživanja koja su se bavila efektom MSC adipoznog porekla u terapiji OA, takođe su dokazala oporavak hrskavice mereno pri MRI pregledu (50). Nakon samo jedne intra-artikularne injekcije 1×10^8 MSC, pregled MRI nakon 6 meseci od terapije pokazalo je povećanje volumena hrskavice, što je i histološki potvrđeno nalazom hijaline hrskavice prisustvom kolagena tipa II (50).

Ne postoji konsenzus oko optimalnog broja MSC koje se primenjuju u terapijske svrhe. Procenjeno je da u kulturu ćelija, MSC se umnožavaju do prosečnog broja od 5×10^6 za period od tri nedelje (51). Ovaj postupak je potpuno individualan kod svakog davaoca i zavisi od brojnih za sada nedovoljno poznatih faktora. Broj MSC koji dovodi do pozitivnog terapijskog odgovora varira u različitim istraživanjima od 2×10^6 do 1×10^7 (52).

Neželjena dejstva

Primena matičnih ćelija u terapiji OA je još uvek nova metoda lečenja, sa nedovoljno dokaza o bezbednosti i efikasnosti lečenja. Postoje podaci o mogućoj malignoj alteraciji matičnih ćelija u kulturama starijim od 5 nedelja, kao i razvoju maligniteta nakon aplikacije MSC u imunodeficientne mišve (53, 54). Ovi rezultati su povezani sa mogućom kontaminacijom kulture ćelija. Druga istraživanja pružaju dokaze o bezbednosti primene MSC iz kultura ćelija nakon 12 nedelja i 25 pasaža (55). Važno je napomenuti da u većini kliničkih studija MSC predstavljaju bezbednu terapijsku opciju. Istraživanjem koje je obuhvatilo 1012 ispitanika lečenih matičnim ćelijama u raznim terapijski indikacijama, nisu zabeležena značajnija neželjena dejstva terapije sem prolazne groznice (56). Sistematski pregled objavljenih studija na temu primene MSC u terapiji OA nakon 21 mesec praćenja u 844 procedura, nije pokazao povezanost ove terapijske procedure sa neželjenim efektima kao što su infekcija, smrt ili malignitet (57).

ZAKLJUČAK

Sudeći po podacima dobijenim u kliničkim studijama, primena PRP-a kao i primena ACS u terapiji OA ima zadovoljavajuće efekte u smislu smanjenja bola i poboljšanja funkcije zgloba. Obe metode su superiornije u odnosu na terapiju sa HA, mada je efikasnost relativno kratkotrajna (efikasnost terapije je najveća u toku prvih 6-12 meseci nakon čega opada). Obe metode nisu pokazale efekat na strukturalna oštećenja zglobne hrskavice, mereno pomoću MRI, RTG ili ultrazvučno.

Primena matičnih ćelija u OA takođe dovodi do pozitivnog terapijskog odgovora u smislu smanjenja bola i povećane funkcije zgloba, s tim što dovodi i do strukturalnih promena, u smislu

oporavka zglobove hrskavice što je potvrđeno MRI pregledom i histološki. S obzirom na mali broj objavljenih studija i relativno kratko vreme praćenja, još uvek je rano donositi sud o stvarnom terapijskom efektu ove metode.

LITERATURA

1. M.C. Reid, R. Shengelia, S.J. Parker. Pharmacologic Management of Osteoarthritis-Related Pain in Older Adults: A Review Shows that Many Drug Therapies Provide Small-to-Modest Pain Relief. *HSS J.* 8 (2012) 159–164.
2. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebocontrolled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002;51(6):530-7.
3. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1591-602.
4. Borgdorff P, Tangelder GJ, Paulus WJ. Cyclooxygenase-2 inhibitors enhance shear stress-induced platelet aggregation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):817-23.
5. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1092-102.
6. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9458):475-81.
7. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296(13):1633-44.
8. P. Orth, A. Rey-Rico, J.K. Venkatesan, H. Madry, M. Cucchiaroni, *Stem Cells Cloning* 7 (2014) 1–17.
9. J. Gille, E. Schuseil, J. Wimmer, J. Gellissen, A.P. Schulz, P. Behrens, *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 18 (2010) 1456–1464.
10. J. Gille, P. Behrens, P. Volpi, L. de Girolamo, E. Reiss, W. Zoch, S. Anders, *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 133 (2013) 87–93.
11. Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, Sellon JL. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93:S108–21.
12. Harrison S, Vavken P, Kevy S, Jacobson M, Zurakowski D, Murray MM. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports Med.* 2011;39(4):729–34.
13. Ahmad Z, Howard D, Brooks RA, Wardale J, Henson F, Getgood A, et al. The role of platelet-rich plasma in musculoskeletal science. *J R Soc Med Short Rep.* 2012;3:40.
14. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma release inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011;39:2362–70.
15. Mix KS, Sporn MB, Brinckerhoff CE, Eyre D, Schurman DJ. Novel inhibitors of matrix metalloproteinase gene expression as potential therapies for arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:129–37.

16. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, de la Fuente M, Azofra J, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology*. 2007;46:1769–72.
17. Vendramin FS, Franco D, Franco TR. Método de obtenção de gel de plasma rico em plaquetas autólogo. *Rev Bras Cir Plást*. 2009;24(2):212–8.
18. Sánchez-Ilárduya MB, Trouche E, Tejero R, Orive G, Reviakine I, Anitua E. Time-dependent release of growth factors from implant surfaces treated with plasma rich in growth factors. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(5):1478–88.
19. Huang Q, Wang YD, Wu T, Jiang S, Hu YL, Pei GX. Preliminary separation of the growth factors in platelet-rich plasma: effects on the proliferation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(1):83–7.
20. Kilian O, Flesch I, Wenisch S, Taborski B, Jork A, Schnettler R, et al. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro. *Eur J Med Res*. 2004;9(7):337–44.
21. Frazer A, Bunning RA, Thavarajah M, Seid JM, Russell RG. Studies on type II collagen and aggrecan production in human articular chondrocytes in vitro and effects of transforming growth factor-beta and interleukin-1 beta. *Osteoarthr Cartil*. 1994;2:235–45.
22. Nakagawa K, Sasho T, Arai M, Kitahara S, Ogino S, Wada Y. Effects of autologous platelet-rich plasma on the metabolism of human articular chondrocytes. *Osteoarthr Cartil*. 2007;15(2):134.
23. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009;15:431–5.
24. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Recalde EA, Gutierrez AG, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012;28(8):1070–8.
25. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-endoret) versus durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;29(10):1635–43.
26. Say F, Gürler D, Yener K, Bülbül M, Malkoc M. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2013;80(4):278–83.
27. Cerza F, Carn S, Carcangiu A, Vavro ID, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med*. 2012;40(12):2822–7.
28. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41:356–64.
29. Kon E, Filardo G, Buda E, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:472–9.
30. Filardo G, Kon E, Buda E, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;19:528–35.
31. Filardo G, Kon E, Ruiz MTP, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single-versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;20:2082–91.

32. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review. *BMC Musculoskeletal Disorders* BMC series – open, inclusive and trusted 2016;17:230
33. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(12):961–9.
34. Hart R, Safi A, Komzak M, Jajtner P, Puskeiler M, Hartova P. Platelet-rich plasma in patients with tibiofemoral cartilage degeneration. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133:1295–301.
35. Dhollander AAM, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, et al. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:536–42.
36. Knop E, De Paula LE, Fuller R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Rev Bras Reumatol* 2016;56(2):152–164
37. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003;52(10):404–7.
38. Baltzer AWA, Moser C, Jansen SA and Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* (2009) 17, 152–160.
39. Auw Yang KGA, Raijmakers NJH, Van Arkel ERA, Caron JJ, Rijk PC, Willems WJ et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* (2008) 16, 498–505.
40. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(4):568–84.
41. Noel D, Djouad F, Jorgense C. Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(7):1000–4.
42. Dominici M, Le Blanc K et al. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. Cytotherapy*. 2006;8:315.
43. Wu L, Leijten JC, Georgi N et al. Trophic effects of mesenchymal stem cells increase chondrocyte proliferation and matrix formation. *Tissue Eng*. 2011;17(9-10):1425–36.
44. de Windt T, Saris DB, Slaper-Cortenbach IC et al. Direct cell–cell contact with chondrocytes is a key mechanism in multipotent mesenchymal stromal cell-mediated chondrogenesis. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(19-20):2536–47.
45. Centeno C, Busse D, Kisiday J et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician*. 2008;11(3):343–53.
46. Centeno C, Kisiday J, Freeman M et al. Partial regeneration of the human hip via autologous bone marrow nucleated cell transfer: a case study. *Pain Physician*. 2006;9:253–6.
47. Centeno C, Schultz J, Cheever M. Safety and complications reporting on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Curr Stem Cell*. 2011;5(1):81–93.
48. Kuroda R, Ishida K et al. Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:226–31.
49. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med*. 2012;15(7):422–8.
50. Jo CH, Lee YG, Shin WH et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof of concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254–66.

51. Hernigou P, Trousselier M, Roubineau F, Bouthors C, Chevallier N, Rouard H, Flouzat-Lachaniette CH. Stem Cell Therapy for the Treatment of Hip Osteonecrosis: A 30-Year Review of Progress. *Clin Orthop Surg*. 2016 Mar;8(1):1-8. doi: 10.4055/cios.2016.8.1.1. Epub 2016 Feb 13. Review
52. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F et al. Adipose Mesenchymal-Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Jul;5(7):847-56. doi: 10.5966/sctm.2015-0245
53. Torsvik A, Rosland GV, Svendsen A, et al. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross contamination: putting the research field on track – letter. *Cancer Res*. 2010;70:6393.
54. Pan Q, Fouraschen SM, de Ruiter PE, et al. Detection of spontaneous tumorigenic transformation during culture expansion of human mesenchymal stromal cell. *Exp Biol Med*. 2014;239(1):105–15.
55. Bernardo M, Zaffaroni N, Novara F, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res*. 2007;67:9142.
56. Lalu ML, McIntyre L, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (safe cell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e47559.
57. Peeters CM, Leijns MJ, et al. Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: a systematic literature review. *Osteo Cartilage*. 2013;21(10):1465–73.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

NEW TREATMENT OPTIONS FOR PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

NEMANJA DAMJANOV, ANA ZEKOVIĆ

Current accepted treatment strategies for osteoarthritis (OA) are aimed at pain relief, rather than joint function and disease modification. Pharmacological and surgical management strategies have some limitations and are related to increased risk of adverse events. Therefore, there is a need and space for the development of new strategies for the treatment of OA. This review article focuses on some novel therapies, like the use of platelet-rich plasma (PRP), autologous conditioned serum (Orthokine -ACS) and mesenchymal stem cells (MCS) in OA. Results of clinical trials have provided evidence of better efficacy in the therapeutic use of PRP, as well as ACS in comparison with the use of hyaluronic acid, in pain relief and functional improvement in OA, in a 6-12 months follow-up period. The therapeutic use of MCS in OA, results not only in symptom relief but as well in structural change, like significant improvements in cartilage quality. There is a need for further evaluation of this method on larger study groups with longer follow-up period, so these results should be analyzed with caution.

Key words: Osteoarthritis, treatment, platelet-rich plasma (PRP), autologous conditioned serum (Orthokine -ACS), mesenchymal stem cells (MCS)

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 01.**SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST NOVOG ULTRAZVUČNOG ENTEZITISNOG SKORA ZA KLASIFIKACIJU BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISOM: PROSPEKTIVNA, DUPLO SLEPA STUDIJA**

Milutinović S¹, Radunović G¹, Veljković K², Zlatanović M¹, Zlatković-Švenda M¹, Perović-Radak M¹, Pavlov-Dolijanović S¹, Stojić B¹, Damjanov N¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ² Matematički fakultet, Beograd

Cilj. Razlikovati pomoću novog ultrazvučnog entezitisnog skora bolesnike sa entezitisom koji imaju spondiloartritis (SpA) od bolesnika koji imaju entezitis a nemaju SpA.

Metodologija. Ispitano je 127 bolesnika sa entezitisom (75 bolesnika sa SpA i 52 bolesnika bez SpA). Dvoje ultrasonografista vršilo je "slepo" ispitivanje enteza: plantarne fascije, Ahilove tetive, gornjeg pripoja ligamenta patele, donjeg pripoja ligamenta patele(P), tetive kvadricepsa, tetive gluteusnih mišića, zajedničke tetive ekstenzora podlaktice, zajedničke tetive fleksora podlaktice i tetive tricepsa. Ultrazvučnim znacima entezitisa smatrani su: povećana debljina enteze, hipoechogenost sa istovremeno prisutnim gubitkom normalne fibrilarne strukture enteze, entezofit, PD signal u nivou enteze i erozija. U cilju razlikovanja bolesnika sa entezitisom koji imaju SpA od bolesnika sa entezitisom koji nemaju SpA kreiran je ultrazvučni entezitisni skor-Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES). Prediktivna vrednost svakog od ultrazvučnih znaka entezitisa za dijagnozu SpA koja čini BUSES određena je pomoću logističko regresione analize i izražena je u poenima na sl. način: (1) odsustvo, tj. prisustvo povećane debljine enteze, hipoechogenosti i entezofita bodovano je sa 0, tj. sa 1 poenom; (2) odsustvo, tj. prisustvo PD signala i erozija bodovano je sa 0, tj. sa 4 poena. Zbir poena koji izražavaju ultrazvučne znake entezitisa čine BUSES vrednost. Da bi smo ispitali da li izbor ispitivanih enteza ultrazvukom utiče na razlikovanje bolesnika sa SpA od bolesnika bez SpA formirali smo pet grupa različitih kombinacija enteza. Validnost BUSES-a određena je njegovom senzitivnošću i specifičnošću. Za graničnu vrednost koja omogućava razlikovanje bolesnika sa SpA od bolesnika koji nemaju SpA, izabrana je najmanja BUSES vrednost sa specifičnošću od najmanje 90%.

Rezultati. Prediktivna vrednost za SpA svakog ultrazvučnog znaka entezitisa nije zavisila od broja ili kombinacije ispitanih enteza. Statistički značajna razlika u vrednostima BUSES-a između bolesnika sa SpA i bolesnika bez SpA postojala je kod svih grupa enteza ($p < 0,001$). BUSES je pokazao vrlo visoku specifičnost (90,2-96,1%) za graničnu vrednost ≥ 7 za dijagnozu SpA kod svake grupe enteza.

Zaključci. Visoka specifičnost BUSES-a za dijagnozu SpA sa graničnom vrednošću ≥ 7 omogućava da se sa velikom sigurnošću bolesnici sa entezitisom klasifikuju u grupu bolesnika koji imaju SpA i grupu bolesnika koji nemaju SpA. Visoka specifičnost BUSES-a ne zavisi od izbora ispitanih enteza.

US 02.

RETROSPEKTIVNA ANALIZA 312 BOLESNIKA SA REAKTIVNIM ARTRITISOM

Bojović J, Glišić B, Petronijević M, Stefanović D

Klinika za reumatologiju, VMA, Beograd

Uvod: Reaktivni artritis (ReA) pripada grupi spondiloartritisa, a može se definisati kao sterilni artritis koji nastaje kao imunomodulirani odgovor na infekciju nastalu na nekom drugom mestu u organizmu, najčešće u urogenitalnom ili gastrointestinalnom traktu.

Cilj rada: Retrospektivna analiza kliničkih i mikrobioloških karakteristika bolesnika sa ReA.

Materijal i metode: Retrospektivnom analizom je obuhvaćeno 312 bolesnika sa ReA, 279 osoba muškog i 33 ženskog pola prosečnog životnog doba 27 godine.

Rezultati: Akutni ili subakutni oblik ReA imalo je 40,5%, recidivski 31%, a hronični 28,5% bolesnika. Prema inicijalnoj infekciji 77,5% bolesnika imalo je urogenitalni oblik, 16,5% enterokolitisni a u 6% bolesnika uzročnik nije bio utvrđen. Artritis je, češće asimetričan, kod 57,4% bio lokalizovan samo na donjim ekstremitetima kod 41,6% na donjim i gornjim i kod 1% samo na gornjim. Oligoartritis je bio prisutan kod 69%, poliarтикуlarni kod 14%, monoartikularni kod 16,7% bolesnika. Daktilitis na stopalu imalo je 17,6% bolesnika. Entezitis je bio ispoljen kod 37,8% bolesnika. Promene na koži, noktima i sluznicama bile su ispoljene kod 18,2% bolesnika. Bris uretre, cerviksa i/ili vežnjače i eksprimata prostate bio je pozitivan na hlamidiju kod 39,7%, na ureaplazmu kod 28,5%, na mikoplazmu kod 8% bolesnika. Kod bolesnika sa postenterokolitisnim oblikom ReA, kod 48% bolesnika izolovana je Jersinija, Salmonela kod 36%, Šigela kod 12%. Analiza sinovijske tečnosti zasejavanjem na podlogu izvršena je kod 54 bolesnika od kojih je 29,6% imalo pozitivan nalaz na hlamidiju i/ili genitalne mikoplazme. Kod 44 bolesnika sa perifernim postretritinsim artritisom, rađena je identifikacija bakterija PCR metodom u krvi i/ili ciljnom mestu (sinoviji i sinovijskoj tečnosti). U sinovijskoj tečnosti izolovan je jedan ili više mikroorganizama kod 54 % bolesnika, u sinoviji kod 73,1% a u perifernoj krvi kod 93,2% obolelih. HLA - B27 antigen bio je znatno češći kod hroničnog oblika ReA.

Zaključak: ReA kod većine obolelih ima akutni ili subakutni tok. Najčešće se ispoljava u nepotpunom obliku kao oligoartritis na donjim ekstremitetima. Kod jednog broja obolelih od postretritinskog oblika artritisa, PCR metodom dokazano je prisustvo infektivnog agensa i njegovu vijabilnost u inflamiranom zglobo. ReA iako definisan kao aseptični artritis ima odlike i infektivnog artritisa.

US 03.

ZNAČAJ SERUMSKOG NIVOA SPECIFIČNIH BIOMARKERA (RF, ACPA I MMP3) U PREDVIĐANJU RAZVOJA ZGLOBNIH EROZIJA KOD PACIJENATA SA RANIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM BEZ RADIOGRAFSKOG STRUKTURNOG OŠTEĆENJA – EHOSONOGRAFSKA STUDIJA

S.Prodanović, G.Radunović, M. Šefik-Bukilica, S.Šeric, N.Gavrilov, N.Damjanov

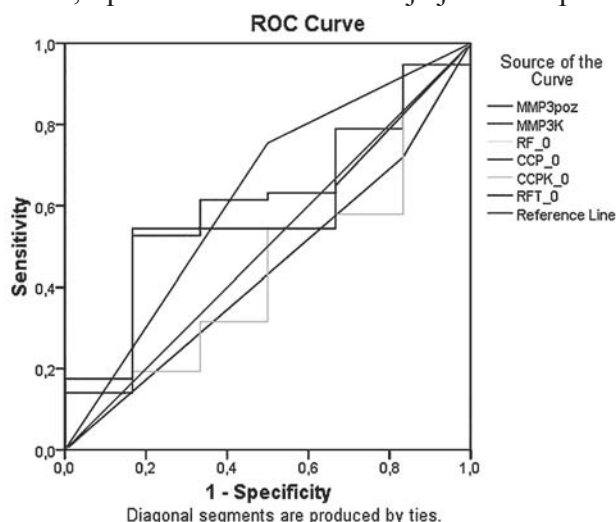
Institut za reumatologiju-Beograd

Cilj: Ispitati značaj serumskog nivoa reumatoidnog faktora (RF), autoantitela na citrulisani peptid/protein (ACPA) i matrixmetaloproteinaze 3 (MMP3) u predviđanju razvoja zglobnih erozija na šakama i stopalima kod bolesnika sa ranim RA bez strukturnog radiografskog oštećenja koristeći ultrazvučni pregled (UZ).

Metod: U kliničku studiju preseka uključeno je 65 bolesnika (56 žena), prosečne starosti 53.8 g, (21-81±14.6) sa dijagnozom ranog RA (prema Eular 2010 klasifikacionim kriterijumima), trajanja ≤1 godine (prosečno 3.8 meseca). Uslov za uključenje u studiju bilo je odsustvo: 1.strukturnih promena na radiografiji šaka i stopala, 2.primene bolest modifikujuće terapije (DMRDs) kao i glikokortikoidne terapije. RF (normalna koncentracija <16 U/ml) bio je pozitivan kod 42 (64.6%) bolesnika (prosečna koncentracija 88.8±108.2), pozitivna ACPA (normalna koncentracija <20 IU/ml) nađena su kod 46 (70.8%) bolesnika (prosečna koncentracija 467.0±454.4). Kod 46/63 (73%) bolesnika nađene su povišene vrednosti ukupne MMP-3 (predložena “cut-off” vrednost za žene: 18-60 ng/ml i 24-120 ng/ml za muškarce), (prosečna koncentracija 185.1±241.0). UZ pregled ručnog zgloba (RC) drugog i petog metakarpofalangealnog zgloba (MCP2, MCP5) i petog metatarzofalangealnog zgloba (MTP5) obostrano, obavljen je visokorezolutivnom lineranom sondom 8-18 MHz aparata Esaote My Lab 70. Nalaz zglobne erozije procenjen je prema definicijama “OMERACT” UZ grupe eksperata. Dobijeni podaci analizirani su u SPSS 16 sistemu.

Rezultati: Ukupno je 520 zglobova pregledano UZ. Kod 59 (90.8%) bolesnika nađena je zglobna erozija na nekom od analiziranih zglobova (prosečno 1.9 zglobnih erozija po bolesniku). 42 (64.6%) bolesnika imalo je pozitivan RF uz prosečno 2.1±1.3 zglobnih erozija pri UZ, 46 (70.7%) pozitivna ACPA uz prosečno 1.9±1.4 zglobnih erozija. 46 (73.0%) bolesnika bilo je MMP3 pozitivno sa prosečno 2.1±1.2 zglobnih erozija. Vrednost površine ispod ROC krive iznosila je 0.500, 0.443 i 0.627 pojedinačno za RF, ACPA i MMP3. Utvrđena je 75.4% senzitivnost i 67% specifičnost (cut of 99.2 ng/ml) za MMP3, 71.9% senzitivnost i 50% specifičnost (cut of 232 IU/ml) za ACPA i 66.7% senzitivnost (cut of 79.5 U/ml) za RF uz 67% specifičnosti u otkrivanju zglobnih erozija UZ pregledom (graf.1).

Zaključak: Najveća senzitivnost u predviđanju zglobnih erozija putem UZ pregleda utvrđena je za bazalni nivo MMP3 u serumu analizirane grupe bolesnika sa ranim RA bez radiografskog strukturnog oštećenja zglobova, Specifičnost MMP3 bila je jednaka specifičnosti RF.



US 04.

ANTITELA NA GIJADIN I PROTEINE IZ KRAVLJEG MLEKA KOD PACIJENATA SA RANIM NELEČENIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Milica Grujić¹, Maja Zlatanović¹, Slavica Prodanović¹, Ivana Matić², Marija Djordjić Crnogorac², Ana Damjanović², Branka Kolundžija², Irina Besu², Zorica Juranić², Dragan Babić^{3,4}, Nemanja Damjanov^{1,4}

¹ Institut za reumatologiju, Beograd; ² Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd;

³ Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd; ⁴ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod. Prisustvo različitih antitela u serumu pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA) mnogo pre uočene inflamacije u zglobovima (1), upućuje na drugi izvor RA autoimunosti nego što je sinovija. Novija istraživanja (2) ukazuju da autoimunost u RA može poticati iz različitih mukoza – sluznica usta, pluća i probavnog trakta. Moguća uloga sluznice gastrointestinalnog trakta kao izvora autoimunosti u RA je ispitivana, ali idalje ostaje nejasna. Posebna pažnja pridaje se antitelima IgG klase i njihovoj efektornoj funkciji putem vezivanja za Fc gama receptore (FcR γ) na različitim ćelijama imunog sistema. Efekti aktivacije ćelija putem ovih receptora su vrlo raznovrsni i uključuju fagocitozu, endozomalno sazrevanje, obradu antigena, ćelijsku aktivaciju, ali i oslobađanje medijatora inflamacije. **Cilj.** Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita prisustvo i moguća povezanost između humoralnog imuniteta na antigene iz hrane i aktivnosti bolesti kod pacijenata sa ranim nelečenim RA (eRA). Pored toga, ispitali smo i ekspresiju FcR γ (CD16) na limfocitima, NK ćelijama i granulocitima periferne krvi ovih pacijenata i njenu povezanost sa antitelima na antigene iz hrane.

Pacijenti i metode. Studija je uključila 50 pacijenata sa ranim reumatoidnim artritisom čija je dijagnoza postavljena prema ACR/EULAR klasifikacionim kriterijumima iz 2010, koji nisu lečeni lekovima koji modifikuju tok bolesti i glikokortikoidima, bez strukturnih promena na standardnim radiografijama šaka i stopala. Kontrolna grupa se sastojala od 106 zdravih dobrovoljaca. Prisustvo i nivo antitela IgG, IgA i IgM klase na kravljje mleko (CMP) i glijadin su ispitivani ELISA testovima. Ekspresija CD16 i CD56 na imunokompetetnim ćelijama periferne krvi je merena pomoću protočne citometrije.

Rezultati. Značajno povišen nivo IgG antitela na glijadin kod pacijenata sa eRA je uočen u odnosu na zdrave kontrole ($p=0.028$). Nivo IgA i IgM antitela na CMP u serumu pacijenata sa eRA je bio značajno viši u poređenju sa zdravim kontrolama ($p=0.0009$, $p<0.0001$). Značajno snižen procenat CD16+ limfocita i CD16+CD56+ ćelija u perifernoj krvi izmeren je kod pacijenata sa eRA u odnosu na zdrave kontrole ($p<0.0001$, $p<0.0001$). Nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa u procentu CD16+ granulocita iz periferne krvi, ali je gustina CD16 (MFI) na površini granulocita bila značajno veća kod pacijenata sa eRA ($p<0.0001$). Gustina CD16 ekspresije na limfocitima je bila značajno niža kod eRA pacijenta u odnosu na zdrave kontrole ($p=0.004$). Značajno niži procenta limfocita uočen je kod pacijenata sa eRA ($p=0.002$). Nije uočena značajna povezanost ispitivanih parametara humoralnog odgovora i aktivnosti bolesti. Pozitivna povezanost je pokazana između anti-glijadinskih antitela IgG klase i CD16 ekspresije na limfocitima ($r=0.360$, $p=0.025$). Ova antitela su pokazala i negativnu povezanost sa procentom CD16+ granulocita ($r=-0.326$, $p=0.045$).

Zaključak. Značajno viši nivoi antitela na glijadin i kravljje mleko su prisutni u serumu pacijenata sa ranim reumatoidnim artritisom i mogu imati ulogu u aktivaciji IgG receptora na imunokompetetnim ćelijama u ranom stadijumu ove bolesti.

[1] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6.

[2] Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:64-71.

US 05

DA LI SU MARKERI NEUTROFILNIH VANĆELIJSKIH ZAMKI KORISNI SEROLOŠKI PARAMETRI U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU?Ivica Jeremić¹, Branka Bonači Nikolić²¹ Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija² Institut za alergologiju i imunologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Uvod: Neodgovarajuće uklanjanje apoptotičnog materijala je dobro poznat faktor koji indukuje autoimuni odgovor kod pacijenata obolelih od sistemskog eritemskog lupusa-SEL. Neutrofilne vanćelijske zamke (*engl. neutrophil extracellular traps-NET*) mogu da budu dodatni izvor autoantigena koji indukuje imunski odgovor. NET-ovi se pod dejstvom nukleaza (dominantno DNAze I) razgrađuju na neutrofilne enzime (mijeloperoksidaza, itd.) i slobodnu DNK. Faktor koji aktivira B ćelije (*engl. B cell activating factor-BAFF*) ima ključnu ulogu u stimulaciji sinteze autoantitela i razvoju SEL-a.

Cilj rada: Ispitati da li su markeri NETova (mijeloperoksidaza-MPO, slobodna DNK) povišeni kod pacijenata sa SEL-om u odnosu na zdrave kontrolne subjekte i da li pokazuju korelaciju sa prihvaćenim serološkim (C3, C4, anti-DNK antitela) i kliničkim parametrima aktivnosti SEL-a (SLEDAI-2k).

Pacijenti i metode: Analizirani su serumski od 84 pacijenta obolelih od SEL-a (po 1 uzorak od 60 pacijenata do su 24 pacijenta bila praćena u 2 ili 3 navrata) i 50 zdravih davalaca krvi. Klinička aktivnost SEL-a merena je SLEDAI-2k indeksom. Mereni su: aktivnost mijeloperoksidaze, nivo BAFF-a, slobodna DNK, komponente komplementa C3 i C4, antitela usmerena na DNK (metodom indirektno imunofluorescence i ELISA testom), netolitička aktivnost seruma i koncentracija DNAze I.

Rezultati: Pacijenti oboleli od SEL-a imali su veće nivoe slobodne DNK (1.69 ± 0.23 vs. 1.42 ± 0.31 ng/mL, $p=0.0003$), veću aktivnost MPO ($p<0.05$) i veće koncentracije BAFF-a (160735 ± 2353.23 vs. $891,16 \pm 184,31$, $p<0.05$). Koncentracija DNAze I je takođe bila niža kod zdravih kontrola ($5,84 \pm 5,72$ vs. $9,38 \pm 6,97$ pg/mL, $p<0.05$). BAFF je pokazao jaku korelaciju sa anti-DNK antitelima određenim ELISA metodom ($\rho=0.564$, $p=0.000$), aktivnošću mijeloperoksidaze ($\rho=0.256$, $p=0.021$), koncentracijom DNAze I ($\rho=0.27$, $p=0.012$) i koncentracijom slobodne DNK ($\rho=0.262$, $p=0.014$). Aktivnost MPO je pokazala korelaciju sa slobodnom DNK ($\rho=0.386$, $p=0.001$), koncentracijom DNAze I ($\rho=0.501$, $p=0.000$) i anti-MPO antitelima ($\rho=0.293$, $p=0.006$). Slobodna DNK je dodatno korelirala sa aktivnošću DNAze I ($\rho=0.288$, $p=0.007$) i netolitičkom aktivnošću ($\rho=0.244$, $p=0.026$). Najbolju korelaciju sa SLEDAI-2k skorom pokazali su BAFF ($\rho=0.778$, $p=0.0008$) i anti-DNK antitela određena metodom indirektno imunofluorescencije ($\rho=0.487$, $p=0.05$).

Zaključak: Pacijenti sa SEL-om imaju veće koncentracije markera NET-ova u odnosu na zdrave kontrole. Verovatno kao kompenzatorni mehanizam u serumu pacijenata obolelih od SEL-a rastu vrednosti DNAze I. Porast markera NET-ova asociran je sa pojavom anti-DNK antitela.

US 06.

UČESTALOST, JAČINA I ZNAČAJ RAZLIČITIH BOLNIH STANJA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Predrag Ostojić^{1,2}, Katarina Janković¹, Nada Đurović¹, Biljana Stojić¹, Sladana Knežević-Apostolski³, Daniela Bartolović⁴

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ³Neurološka ambulanta „Apostolski“, Beograd, ⁴Klinika za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Cilja rada: Da se ispita učestalost i jačina pojedinih vrsta bolova kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc), povezanost bola sa težinom bolesti, kao i uticaj bola na kvalitet života i ispoljavanje simptoma depresije.

Bolesnici i metode: 42 bolesnika sa SSc (38 žena i 4 muškarca), prosečne starosti 56.5 godina i prosečnog trajanja bolesti 9.5 godina, uključeno je u istraživanje. Ograničenu SSc (oSSc) imao je 31 (73.8%) bolesnik, dok je 11 (26.2%) ispitanika imalo difuzni oblik bolesti (dSSc). Anticentromerna antitela (ACA) su bila pozitivna kod 15 (35.7%) bolesnika, a antitela na topoizomerazu-I (ATA) kod 17 (40.5%). Ispitali smo učestalost i jačinu pojedinih bolnih stanja kod naših bolesnika (bola u toku napada Raynaudovog fenomena, bola izazvanog ishemijskim ranicama, odinofagije, artralgijske, glavobolje, bola u leđima i bola u grudima). Prisustvo neuropatske komponente bola procenjeno je uz pomoć PainDetect upitnika. Ispitana je povezanost pojedinih vrsta bolova sa težinom bolesti, simptoma depresije i kvalitetom života.

Rezultati: 39 (92.9%) bolesnika imalo je različite vrste bolova. 19 (45.2%) bolesnika trpi bolove svakodnevno. Bolovi u zglobovima (artralgijske) su najčešća vrsta bola, prisutna kod 78.6% bolesnika, potom bol u toku napada Raynaudovog fenomena (69%), bol u leđima (47.6%), glavobolja (31%), bol u grudima (23.8%), odinofagija (21.4%), dok je bol izazvan ishemijskim ranicama bio prisutan kod 19% ispitanika. Bol izazvan ishemijskim ranicama ocenjen je kao najjači od strane bolesnika (mediana 8.5 na skali od 0 do 10). Sve vrste bolova su jednako često bile prisutne kod bolesnika sa oSSc i dSSc. Artralgijske su od strane bolesnika sa dSSc ocenjene kao jače ($p=0.02$) u poređenju sa bolesnicima koji imaju oSSc (7.6 vs. 5.5). Indeks težine bolesti (IDS)¹ pozitivno koreliše sa jačinom bola u zglobovima ($p=0.66$, $p<0.001$), ali ne i sa drugim bolnim stanjima. Od svih vrsta bolova, samo jačina bola u zglobovima značajno negativno koreliše sa indeksom kvaliteta života EQ-5D ($p=-0.52$, $p=0.009$). Nasuprot tome nađena je značajna korelacija između indeksa depresivnosti² i jačine bola tokom napada Raynaudovog fenomena ($p=0.49$, $p=0.007$), bola izazvanog ishemijskim ranicama ($p=0.81$, $p=0.016$), odinofagije ($p=0.73$, $p=0.026$) i artralgijske ($p=0.59$, $p<0.001$). U poređenju sa bolesnicima koji povremeno imaju bolove, bolesnici koji svakodnevno trpe bolove imaju nižu prosečnu vrednost indeksa EQ-5D (0.52 vs 0.79, $z=-4.12$, $p<0.001$) i veću prosečnu vrednost IDS (1.21 vs. 0.53, $z=-3.32$, $p=0.001$). 12/42 (28.6%) bolesnika sa SSc ima neuropatsku komponentu bola. Bolesnici sa neuropatskim bolom imaju veće prosečne vrednosti IDS, BDI i EQ-5D indeksa.

Zaključak: 92.9% bolesnika sa SSc ima bolove različite vrste, 45.2% bolesnika trpi svakodnevno bol, a 28.6% bolesnika ima manifestacije neuropatskog bola. Artralgijske su najčešća vrsta bola u SSc, a bolovi izazvani ishemijskim ranicama, mada najređi, ocenjeni su kao najjači. Jači bolovi u zglobovima, svakodnevni bol i prisustvo manifestacija neuropatskog bola udruženi su sa težim oblikom bolesti i lošijim kvalitetom života bolesnika. Indeks depresivnosti pozitivno koreliše sa intenzitetom bola u SSc

Literatura:¹ P. Ostojić, N. Damjanov. The Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ). A new self-assessment questionnaire for patients with systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2006;65:168-75. ² Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:53-63

US 07.**KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM I NJEGOVA KORELACIJA SA AKTIVNOŠĆU BOLESTI I OŠTEĆENJEM ORGANA***Valentina Živković¹, Branka Mitić², Bojana Stamenković¹, Saša Milenković¹, Ivana Aleksić¹**¹Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"-Niš**² Klinika za nefrologiju, KC Niš*

Uvod: U cilju adekvatne procene uspešnosti lečenja obolelih od sistemskog eritemskog lupusa (SLE) neophodna je i percepcija bolesnika o njihovom fizičkom i psihičkom zdravlju i stepenu integritisanosti u društvenu zajednicu. Najčešće korišćeni standardizovani upitnik za procenu kvaliteta života preko procene fizičkog, psihološkog, mentalnog i socijalnog domena je The Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36). Dosadašnji rezultati su kontradiktorni o korelaciji između indeksa aktivnosti bolesti, stepena oštećenja organa i kvaliteta života.

Cilj rada: Ispitati kvalitet života kod obolelih od SLE korišćenjem upitnika SF-36. Ispitati korelaciju između indeksa aktivnosti Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), indeksa oštećenja Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR Damage Index - SDI) i kvaliteta života.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 85 bolesnika sa SLE prosečne starosti $45,3 \pm 9,7$, od toga 78 (91,8%) žena i 7 (8,2%) muškaraca, prosečnog trajanja bolesti $10,4 \pm 8,0$ god., hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Instituta "Niška Banja" tokom 2012. god., kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu revidiranih ACR kriterijuma iz 1997. god. Aktivnost bolesti je ispitana pomoću upitnika SLEDAI, oštećenje organa pomoću indeksa SDI, a kvalitet života pomoću upitnika SF-36. Kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih ispitanika. Obe grupe su bile homogene po polu i godinama starosti.

Rezultati: Naši rezultati su pokazali da postoji značajno lošiji kvalitet života u svim domenima upitnika SF-36 u grupi obolelih od SLE u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($p < 0,05$ u svim domenima upitnika SF-36). Nije nađena značajna razlika u vrednostima svih domena upitnika SF-36 između grupe sa lupusnim nefritisom i bez lupusnog nefritisa. Srednja vrednost indeksa aktivnosti SLEDAI je iznosila $11,38 \pm 7,55$, medijana 8, minimalna vrednost 0, maksimalna 36. Ispitivanjem korelacije između indeksa aktivnosti SLEDAI i kvaliteta života izraženim kroz upitnik SF-36 nađena je jedino negativna korelacija između ograničenja zbog fizičkih teškoća i SLEDAI ($r = -0,216$; $p > 0,05$).

Zaključak: Kvalitet života bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom meren indeksom SF-36 je značajno lošiji u odnosu na zdrave osobe. Ne postoji razlika u kvalitetu života u svim domenima upitnika SF-36 između bolesnika sa i bez lupusnog nefritisa. Kvalitet života meren indeksom SF-36 u većini domena nije u korelaciji sa aktivnošću bolesti merenom indeksom SLEDAI. Lošiji kvalitet života udružen je sa većim indeksom oštećenja organa SDI, izuzev u domenu emotivnog statusa.

US 08.**COGANOV SINDROM***Silvija Stević Carević, Branislava Glišić, Gorica Ristić, Dušan Stefanović**Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd,*

Uvod: Prema aktuelnim klasifikacionim kriterijumima, Coganov sindrom zajedno sa Mb Behcet, pripada grupi posebnih vaskulitisnih sindroma. Tipični Coganov sindrom se manifestuje naglo nastalom audiovestibularnom disfunkcijom i intersticijalnim keratitisom, a atipični zahvatanjem drugih struktura oka, pri čemu interval između oboljenja oka i uha može biti duži i od 2 godine. Pretežno oboljevaju mlađe osobe. U 2/3 slučajeva prisutno je zahvatanje i drugih organskih sistema.

Kod pacijenata koji zahtevaju dugotrajnu primenu GK uvodi se imunosupresivna terapija.

Cilj rada: Da se prikaže iskustvo Klinike za reumatologiju VMA vezano za dijagnostiku i lečenje bolesnika sa Coganovim sindromom.

Materijal i metode: Analizom je obuhvaćeno 7 bolesnika dijagnostikovanih i lečenih od 2004. godine. Analizirane su audiovestibularne, oftalmološke i sistemske manifestacije bolesti, terapijski tretman i ishod bolesti.

Rezultati: Od ukupno 7 bolesnika 5 su bile žene a 2 muškarca, prosečne životne dobi na početku bolesti 38.7 godina. Tipičnu formu bolesti je imao 1, a 6 bolesnika atipičnu. Kod 6 bolesnika početna manifestacija je bio audiovestibularni poremećaj sa naglim slabljenjem sluha. Kod atipičnog Coganovog sindroma manifestacije oboljenja oka su bile: konjuktivitis (3), episkleritis (2) i uveitis (1). Sistemske manifestacije su se ispoljile kod svih pacijenata. Svi pacijenti su imali poliartritis. Glavobolju je imalo 4, febrilnost 2 i limfadenopatiju 2 bolesnika. Kod jedne bolesnice je dijagnostikovao aortitis sa posledičnom insuficijencijom aortne valvule. Svi bolesnici su imali pozitivan zapaljenski bihumoralni sindrom. Svi bolesnici su lečeni glukokortikoidima i imunosupresivnim lekovima. Pulsne doze ciklofosfamida su primenjene kod 2 bolesnice. Efekat je kod jedne od njih izostao. Metotrexat je primenjen kod 6 bolesnika u dozi do 20 mg nedeljno. Kod svim bolesnika je postignuta remisija bolesti. Kod jedne bolesnice je došlo do potpunog gubitka sluha zbog čega joj je ugrađen kohlearni implant. Vezano za hiruršku traumu dobila je recidiv bolesti.

Zaključak: Pacijente sa naglo nastalom audiovestibularnom disfunkcijom uvek treba diferencijalno dijagnostički posmatrati kao Coganov sindrom. Neophodna je saradnja otorinolaringologa i oftalmologa. Svi bolesnici lečeni u našoj klinici su imali artritis koji je bio povod da se upute na pregled kod reumatoologa. Na vreme započeta terapija sa glukokortikoidima može sprečiti gubitak sluha i razvoj sistemskih manifestacija

US 09.

DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE PLJUVAČNIH ŽLEZDA U PRIMARNOM JUVENILNOM SJÖGRENOM SINDROMU

Gordana Sušić¹, Vera Milić^{1,3}, Goran Radunović^{1,3}, Ivan Boričić^{2,3}

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Institut za patološku anatomiju, ³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Primarni juvenilni Sjögrenov sindrom (jSS) je retko autoimunska oboljenja u dečjem uzrastu. Zbog specifičnosti kliničke slike koja se odlikuje često odsutnim simptomima suvoće, bolest često ostaje neprepoznata i nakon višegodišnjeg trajanja. Kod bolesnika sa jSS su često prisutne vanžlezdane kliničke manifestacije i čitav spektar laboratorijskih abnormalnosti, što dijagnozu ove bolesti čini kompleksnom. Poslednjih godina ultrasonografija (US) pljuvačnih žlezda dobija sve veći značaj u dijagnozi jSS.

Cilj: Da se ispita dijagnostička tačnost US nalaza pljuvačnih žlezda kod primarnog jSS, u odnosu na kriterijume Američko-Evropske konsenzus grupe (AECG) kao „zlatni standard“.

Bolesnici i metode: Studija preseka je obuhvatila 45 ispitanika: 33 bolesne i 12 zdrave dece. U grupi obolelih, 9 bol. je imalo primarni jSS (8 Ž, 1 M), 15 bol. sekundarni jSS (udružen sa juvenilnim idiopatskim artritismom kod 11 bol., sistemskim eritemskim lupusom kod 1 bol., mešovitom bolesti vezivnog tkiva kod 1 bol., i nediferentovanom sistemskom bolesti kod 2 bol.), 4 bolesnika sicca sindrom (bez drugih kriterijuma za jSS) i 5 bol. je imalo hronični rekurentni parotitis. Dijagnoza primarnog jSS je postavljena prema kriterijumima AECG, potvrđena kod svih biopsijom malih pljuvačnih žlezda (IV stadijum po Mason-Chisholm skali). Ultrasonografija pljuvačnih žlezda je

obavljena od strane iskusnog kliničara koji nije imao uvida u medicinsku dokumentaciju bolesnika. Za gradiranje US strukturnih poremećaja velikih pljuvačnih žlezda (obe parotidne i submandibularne žlezde) korišćen je ultrazvučni De Vita bodovni sistem (raspon 0-6). Analizirani su sledeći US parametri: veličina žlezde, parenhimska ehogenost i homogenost, posteriorna ivica žlezde i prisustvo fokalnih promena. Dijagnostička tačnost US pljuvačnih žlezda je procenjena na osnovu površine ispod ROC krive (AUC-ROC), sa određivanjem granične (cutt-of) vrednosti na osnovu najboljeg odnosa senzitivnosti (Sn) i specifičnosti (Sp).

Rezultati: Prosečan uzrast bolesnika sa primarnim jSS je bio 15,3 god. (raspon 9-20), dužina trajanja bolesti 4,5 god. (raspon 1,3-10). Najčešći patološki US nalaz pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa primarnim jSS je parenhimska heterogenost, koja je bila statistički značajno češća u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($p < 0,01$) i grupu sa sek. SS (za parotidne žl.). Parenhimska heterogenost submandibularnih žlezda je bila češća kod bolesnika sa primarnim SS u odnosu na zdrave ispitanike ($p < 0,01$) i grupu sa hr. rekurentnim sijaloadenitisom ($p < 0,05$). Od 9 bol. sa primarnim jSS, izraženu parenhimsku nehomogenost parotidnih žlezda imalo je 5, umerenu 1 i 3 bol. imalo je blagu nehomogenost. Izražena heterogenost parenhima submandibularnih žlezda je bila prisutna kod 3 bol. umerena kod 3 bol. a 3 bol. je imalo normalnu parenhimsku homogenost. Patološka ehogenost parotidnih žlezda bila je prisutna kod 44,4% bolesnika sa primarnim jSS, stat. značajno češća samo u odnosu na grupu zdravih ispitanika. Patološka ehogenost submandibularnih žlezda je nađena kod 55,5% sa primarnim jSS, stat. značajno češća u odnosu na grupu zdravih ispitanika i grupu sa hr. rekurentnim sijaloadenitisom. Rezultati ROC analize su pokazali srednju dijagnostičku tačnost (AUC ROC 0,78, 95% CI 0,57-0,98) nehomogenosti parotidnih žlezda i srednju dijagnostičku tačnost (AUC ROC 0,79, 95% CI 0,588-0,99) nehomogenosti submandibularnih žlezda. Granična optimalna vrednost US skora za primarni jSS iznosi ≥ 4 , na osnovu najboljeg odnosa Sn/Sp 66,7% / 83,3% za parotidne žlezde i Sn/Sp 66,7% / 86,1% za submandibularne žlezde. Veličina žlezda, ehogenost parenhima, posteriorna ivica i fokalne promene nisu pokazale statistički značajnu dijagnostičku vrednost za primarni jSS ($p > 0,05$).

Zaključak: Parenhimska nehomogenost je najznačajnija patološka US karakteristika pljuvačnih žlezda koja ima dijagnostički značaj za primarni jSS. To može biti pomoćna metoda u vizualizaciji pljuvačnih žlezda koja samo u kombinaciji sa ostalim kriterijumima za jSS može biti od koristi u postavljanju dijagnoze ove retke reumatske bolesti u dečjem uzrastu.

US 10.

VALIDACIJA SRPSKE VERZIJE UCLA GIT 2.0 UPITNIKA ZA PROCENU OŠTEĆENJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Ana Zeković, Nemanja Damjanov

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Oštećenje gastrointestinalnog trakta (GIT) je prisutno kod 90% bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) i spada u vodeće uzroke morbiditeta sa velikim uticajem na procenu kvaliteta života. UCLA GIT 2.0 upitnik služi za procenu kvaliteta života i težine simptoma oštećenja GIT-a kod obolelih od SSc.

Ciljevi: Validirati srpsku verziju UCLA GIT 2.0 upitnika i proceniti povezanosti oštećenja GIT-a i drugih pokazatelja bolesti u SSc.

Metodologija: U istraživanju je učestvovalo 104 bolesnika sa SSc, lečenih na IR. Bolesnici su popunjavali upitnike UCLA GIT 2.0 i SF-36. Prethodno je UCLA GIT 2.0 upitnik preveden u oba smera (englesko-srpski, srpsko-engleski), a zatim je procenjena njegova interne konzistencija (pomoću Cronbach alpha) i konstrukcijske validnost (poređenjem sa SF-36 upitnikom). Sakupljeni su podaci

o kliničkim pokazateljima, vršena je procena aktivnosti bolesti (VDAI) i stepena zahvaćenosti kože (mRSS). U statističkoj obradi podataka korišćeni su Mann-Whitney test, Spearman-ova korelacija i Cronbach alfa.

Rezultati: Za svaku od 7 skala UCLA GIT 2.0 upitnika, Cronbach α je bio >0.8 , a potvrđena je i pretpostavka o korelaciji odgovarajućih skala upitnika UCLA GIT 2.0 i SF-36 ($r>0.3$, $p\leq 0.05$). Bolesnici sa gubitkom u telesnoj masi $>5\%$ u proteklih 6 meseci imali su veći GIT ukupni skor u odnosu na bolesnike bez značajnog gubitka u telesnoj masi. Aktivna faza bolesti je udružena sa češćim simptomima dijareje, dok su bolesnici sa anticentromernim antitelima imali češće simptome nadutosti ($p<0.05$).

Zaključak: UCLA-GIT 2.0 upitnik realno odražava stepen oštećenja GIT-a i kvaliteta života u SSc. Oštećenje GIT-a u SSc veće je kod bolesnika sa aktivnom bolešću, kao i kod onih sa plućnom fibrozom.

US 11.

REUMATOIDNI ARTRITIS JE NEZAVISNI FAKTOR RIZIKA ZA POVEĆANU INSULINSKU REIZSTENCIJU I OSLABLJENU FUNKCIJU β ČELIJA PANKREASA: UTICAJ AKTIVNOSTI BOLESTI

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

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

Uvod: U bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA) hronična upala zglobova omogućava oslobađanje citokina u cirkulaciju koji utiču na brojne metaboličke poremećaje, uključujući i insulinsku rezistenciju (IR).

Cilj rada: Proceniti stepen IR i funkciju β ćelija pankreasa u bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika i analizirati uticaj stepena aktivnosti bolesti.

Metod: U studiju je uključeno 127 ispitanika sa normalnom glikoregulacijom: 90 bolesnika i 37 zdravih. Svima je određivan BMI i prisustvo hipertenzije, mereni markeri inflamacije (SE, hsCRP), lipidi, glikemija, specifičan insulin i C peptid. Svi bolesnici su bili na bolest modifikujućim lekovima (93.3% na MTX-u), njih 65.6% na steroidima (svi <10 mg/dan), a 27.8% je primalo biološku terapiju. Step aktivnosti bolesti je meren preko SE (DAS28-SE). Insulinska rezistenca i funkcija β ćelija su određivani preko novog homeostaznog modela (HOMA2-IR, odnosno HOMA2-%B). Prema njemu, prisustvo IR je definisano kao HOMA2-IR >1 . Nedostatak kompenzatornog porasta HOMA2-%B je pokazatelj oslabiljene funkcije β -ćelija pankreasa. Razlika između 2 grupe je ispitivana Studentovim T, Mann-Whitney U i Hi-kvadrat testom, a potom su rađene regresije gde su vrednosti logaritamski transformisane. U dugom delu za međugrupne razlike su korišćeni: ANOVA, Kruskal-Wallis i Mann-Whitney test, kao i post hoc Bonferroni korekcija.

Rezultati: Parametri insulinske rezistencije su bili značajno veći u RA grupi u odnosu na kontrolu (Tabela 1). Ovaj porast je bio praćen nedostatkom kompenzatornog porasta HOMA2-%B: $p=0.186$. U univarijantnoj regresiji je nađena povezanost logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika za IR: godine, obim struka, BMI, TA i trigliceridi, dok je u multivarijantnoj regresiji pokazano da je, sem BMI i triglicerida, sam RA nezavisni faktor rizika za porast IR (β 0.065, 95% CI 0.019-0.112, $p=0.006$). Povećana IR (logHOMA2-IR >1) je registrovana češće kod bolesnika sa DAS28-SE ≥ 5.1 nego kod onih sa DAS28-SE <5.1 (84.0% vs. 63.6%, $p=0.021$). Pri tome, ove dve grupe su bile komparabilne prema svim faktorima rizika za IR, trajanju RA i dužini antiinflamatorne terapije, uključujući steroide. Bolesnici sa DAS28-SE ≥ 5.1 su imali takođe veći nivo logHOMA2-IR: 1.7 (1.2-2.5) vs. 1.3 (0.9-1.9); $p=0.003$, dok se HOMA2-%B nije razlikovao; $p=0.446$. U poređenju sa kontrolom, obe grupe bolesnika se nisu razlikovale u odnosu na klasične faktore rizika za IR

(Table 1). Parametri metabolizma glukoze su bili komparabilni između kontrolne grupe i bolesnika sa DAS28-SE<5.1, dok je značajna razlika nađena za logHOMA2-IR i logHOMA2-IR>1 u odnosu na bolesnike sa DAS28-SE≥5.1. Ove razlike nisu bile praćene kompenzatornim porastom HOMA2-%B.

Tabela 1.

Parametri insulinske rezistencije između kontrolne grupe i bolesnika sa RA: analiza u odnosu na celu grupu bolesnika i podgrupe sa različitim stepenom aktivnosti bolesti

	RA pacijenti (N=90)	Kontrola (N=37)	RA pts vs. kontrola	Pts DAS28≥5.1 (N=46)	Pts DAS28<5.1 (N=44)	kontrola vs. pts sa DAS-SE≥5.1	kontrola vs. pts sa DAS-SE<5.1
Starost (godine)	52.4±9.9	49.0±7.5	ns	52.8±10.7	52.2±9.2	ns	ns
BMI (kg/m ²)	25.7±4.3	26.2±4.3	ns	25.6±4.7	25.7±3.8	ns	ns
Hipertenzija (%)	28/90 (31.1)	8/37 (21.6)	ns	12/46 (26.1)	16/44 (36.4)	ns	ns
Trigliceridi (mmol/l)	1.2 (0.8-1.5)	1.0 (0.8-1.4)	ns	1.2 (0.8-1.6)	1.2 (0.8-1.5)	ns	ns
Glikemija (mmol/l)	4.8±0.6	4.7±0.8	ns	5.0±0.6	4.7±0.6	ns	ns
Insulin (pmol/l)	68.5 (50-102)	55.3 (36-69)	0.008	79 (58-120)	57 (39-91)	0.000	ns
C-peptid (pmol/l)	785 (520-1010)	600 (450-880)	0.046	960 (680-1130)	700 (465-860)	0.005	ns
logHOMA2-IR	1.4 (1.0-2.3)	1.2 (0.8-1.4)	0.008	1.7 (1.2-2.5)	1.3 (0.9-1.9)	0.000	ns
HOMA2-IR>1 (%)	67/90 (74.4)	20/37 (54.16)	0.025	39/46 (84.8)	28/44 (63.6)	0.002	ns
HOMA2-%B	148 (116-190)	141 (114-158)	ns	150 (118-195)	143 (115-184)	ns	ns

Zaključak: Bolesnici sa RA imaju značajno veći stepen IR i smanjenu funkciju β ćelija pankreasa u odnosu na grupu zdravih ispitanika. Pokazano je da, pored BMI i triglicerida, sam RA predstavlja nezavisni faktor rizika za ove metaboličke poremećaje. Analizom uticaja aktivnosti RA, značajna statistička razlika je dobijena samo između kontrole i pacijenata sa visokom aktivnošću bolesti.

US 12.

PROCENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI

Biljana Milić, Tatjana Ilić, Milica Popović, Dejan Ćelić, Gordana Stražmešter-Majstorović, Igor Mitić

Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, KC Vojvodine, Novi Sad

Cilj rada: Analiza faktora kardiovaskularnog (KV) rizika kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) na biološkoj terapiji pomoću četiri modela predikcije.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 69 bolesnikasa dijagnozom RA koji suna terapiji biološkim lekom. Izvršena je analiza tradicionalnih faktora KV rizika kao i indikatora inflamacije u RA. Korišćenjem elektronskih kalkulatora procenjen je rizik od pojave KV bolesti u narednih 10 godina prema „Framingham“ risk score (FRS), Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE), Reynolds risk score (RRS) i QRISK2kod bolesnika koji do tada nisu imali KV incident. FRS i SCORE rizik skor su algoritmi preporučeni od strane EULAR-a koji uzimaju u obzir starost bolesnika, pol, vrednost sistolnog krvnog pritiska, ukupnog i HDL holesterola, pušenje i primenu antihipertenziva. RRS pored tradicionalnih faktora rizika uračunava i vrednost CRP-a i porodični rizik, dok QRISK2 uzima u obzir i postojanje komorbiditeta(šećerna bolest, hronična bubrežna slabost, atrijska fibrilacija, reumatoidni artritis) kao i Body mass index (BMI).

Rezultati: Bolesnici su bili prosečne starosti 51,64±13,03 godine, sa prosečnom dužinom trajanja

RA $12,58 \pm 6,77$ od čega na terapiji biološkim lekom $4,07 \pm 2,31$ godina. Od ukupnog broja bolesnika kao pušači su se izjasnili 20(29%), antihipertenzivne lekove je koristilo 24(34,8%), a šećernu bolest je imalo 2 bolesnika (2,9%). 34 bolesnika (49,3%) je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu-smrtni ishod ili KV incident kod jednog od roditelja pre 60 godine života. Prosečan BMI je iznosio $24,51 \pm 4,76$. Srednja vrednost ukupnog holesterola je iznosila $5,49 \pm 1,16$, HDL-holesterola $1,61 \pm 0,31$, LDL-holesterola $3,48 \pm 0,89$, triglicerida $1,3 \pm 0,77$ mmol/l, a odnos ukupni/HDL holesterol je bio $3,63 \pm 1,34$. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska je iznosila $120,07 \pm 15,03$ mmHg. Prosečne vrednosti DAS 28 su iznosile $2,38 \pm 1,15$, SE $13,88 \pm 12,7$, CRP $4,36 \pm 7,36$ mg/l. Prema FRS-u 73,2% bolesnika je imalo nizak rizik od oboljevanja od KV bolesti u narednih 10 godina, njih 17,9% je imalo umeren rizik, a 8,9% visok. SCORE model je izdvojio 48,5% bolesnika sa niskim rizikom, 46,8% sa umerenim i svega 4,3% sa visokim. Prema RRS model-u najveći broj bolesnika je imao nizak rizik (88,4%), nizak-umeren 8,9%, umeren-visok 4,4% a visok 1,4%. QRISK2 model je pokazao da je 36,1% bolesnika imalo nizak rizik, 24,9% nizak-umeren, umeren-visok 26,2%, dok je visok rizik imalo 13,1% bolesnika.

Zaključak: QRISK2 model je definisao najveći procenat bolesnika sa visokim 10%- godišnjim rizikom od KV incidenta, za razliku od SCORE modela, dok su ostala dva modela bila ujednačena u proceni. Pomoću modela za procenu KV rizika u mogućnosti smo da pravovremenom intervencijom smanjimo povišen morbiditet i mortalitet od ovih bolesti u populaciji RA bolesnika. EULAR preporučuje da se procena vrši jednom godišnje, a da se interveniše u skladu sa nacio

US 13.

FAKTORI POVEZANI SA NEADHERENCIJOM NA METHOTREXAT, KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM- STUDIJA POPREČNOG PRESEKA

Sladana Živojinović¹, Jovan Nedović², Milijanka Lazarević³, Sarina Mamula Masić⁴ i Nemanja Damjanov¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"; ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad; ⁴Roche d.o.o

Uvod: Methotrexat (MTX) je zlatni standard u lečenju obolelih od reumatoidnog artritisa (RA). Oko jedna trećina lečenih bolesnika nema zadovoljavajući odgovor na primenu MTX, kako zbog nedovoljne efikasnosti maksimalno tolerišućih doza, tako i zbog neadherencije bolesnika.

Cilj našeg istraživanja je bio da otkrije udruženost ispitivanih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa neadherencijom na MTX, zatim da utvrdi stepen povezanosti pojedinih faktora sa neadherencijom na MTX i da identifikuje nezavisne pokazatelje neadherencije na MTX.

Bolesnici i metode: U studiju je uključeno ukupno 315 bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), koji su u periodu od 01. novembra do 15. decembra 2015. lečeni u jednom od tri referentna centra u Srbiji: Institut za reumatologiju Beograd, Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja i Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad. Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje su bili: starost ispitanika ≥ 18 godina, dijagnoza RA duže od 6 meseci, primena MTX (sa ili bez istovremene primene drugih lekova koji menjaju tok bolesti LMTB) najmanje u trajanju 1 mesec i potpisana saglasnost za učešće u ispitivanju. Neadherencija je definisana kao propuštanje više od jedne doze MTX, protivno savetu ordinirajućeg reumatologa. Udruženost demografskih i kliničkih parametara sa neadherencijom na MTX ocenjeni su primenom univarijatne logističke regresije. Identifikacija nezavisnih pokazatelja neadherencije ocenjivana je multivarijantnom logističkom regresijom.

Rezultati: Studijsku populaciju su predominantno činile žene-74%, a prosečna životna dob ispitanika je iznosila $56,0 \pm 12,5$ godina. Prosečna dužina trajanja RA je bila 8 godina, dok je medijana dužine primene MTX iznosila 5 godina. Većina pacijenata (82,2%) koristi oralnu formulaciju MTX. Medijana

maksimalno primenjene doze MTX je bila 15mg nedeljno. Lošu podnošljivost MTX je prijavilo 20% ispitivanih pacijenata. Ukupna prevalencija neadherencije na MTX je 24.8%. Najčešći prijavljivani razlozi za neadherenciju na MTX bili su: zaboravnost 43.7%, bez potrebe za lekovima tokom perioda stabilnog opšteg stanja 32.2% i zabrinutost oko dugoročne bezbednosti terapije 10.6%. Prema rezultatima univarijantne regresije sledeći faktori su značajno povezani sa neadherencijom na MTX: mlađa životna dob (OR=0.963; $p<0.001$), zaposlenost (OR=1.859; $p=0.029$), loša podnošljivost (OR=1.289; $p=0.041$), ređa kontrola laboratorijskih analiza (OR=2.735; $p=0.015$) i istovremena upotreba biološke terapije (OR=2.312; $p=0.002$). Konačno, multivarijantnim regresionim modelom sledeće varijable su identifikovane kao nezavisni faktori neadherencije na MTX: mlađa životna dob (OR=0.969; $p=0.006$), ređa kontrola laboratorijskih analiza (OR=2.170; $p=0.043$) i istovremena upotreba biološke terapije (OR=2.067; $p=0.017$).

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja su pokazali da približno jedna četvrtina pacijenata ispunjava kriterijume za neadherenciju na MTX. Identifikacija osetljivih grupa pacijenata koji su verovatno neadherentni na MTX mogla bi da ima primenljivost u svakodnevnoj kliničkoj praksi, u cilju blagovremene optimizacije terapije.

US 14.

ANTIZAPALJENSKO LEČENJE AKTIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA VISOKIM DOZAMA ALFAKALCIDOLA – UTICAJ NA MIŠIĆNU FUNKCIJU

Katarina Simić - Pašalić¹, Katarina Gošić¹, Mirjana Šefik - Bukilica^{1,2}, Nemanja Damjanov^{1,2}, A. Gavrilović³ i Jelena Vojinović⁴

¹Institut za reumatologiju, Beograd,

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

³KBC Zvezdara, Beograd,

⁴Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu, Niš

Uvod/Cilj: Hormon D igra važnu ulogu u imunoregulaciji i koštano-mišićnom metabolizmu. Cilj rada je ispitivanje uticaja alfa-kalcidola ($1\alpha D3$)-analogu hormona D ili prednizona, na mišićnu funkciju i aktivnost bolesti kod obolelih od aktivnog Reumatoidnog artritisa (RA).

Metode: U istraživanje je uključeno 67 RA bolesnika (48 žena), sa aktivnom bolešću (indeks aktivnosti DAS28 $>3,2$), uprkos maksimalno podnošljivoj dozi metotreksata (MTX), tri meseca pre uključenja. Prikupljeni su podaci o aktivnosti bolesti (DAS28), mišićnoj funkciji (test ustajanja sa stolice-CRT, test ustani i kreni-TUG, šestominutni test hodanja-6MWT, tandem hod-TW), zapaljenski i bezbednosni laboratorijski nalazi. Bolesnici su nasumično raspoređeni na tromesečno lečenje $1\mu g$ (grupa A1) $2\mu g$ (grupa A2) ili $3\mu g$ (grupa A3) $1\alpha D3$ dnevno ili prednizonom (grupa C) 20 mg dnevno, prvih mesec dana, potom 10 mg, uz MTX.

Rezultati: Bolesnici su bili komparabilni u pogledu demografskih, kliničkih karakteristika i rezultata testova mišićne funkcije. Na kraju lečenja u svim terapijskim grupama je došlo do visoko statistički značajnog sniženja aktivnosti bolesti (DAS28, $p<0,01$). U grupi A2, lečenih $2\mu g$ $1\alpha D3$, značajno su poboljšani TUG, CRT i 6MWT ($p<0,05$), a kod lečenih alfa-kalcidolom $3\mu g$ (A3 grupa) je došlo do visoko statistički značajnog poboljšanja CRT ($p<0,01$) i značajnog 6MWT ($p<0,05$). Jedini test mišićne funkcije koji je poboljšan u grupi A1 i C je 6MWT ($p<0,05$). U grupi C došlo je do visoko statistički značajnog sniženja serumskog vitamina D - 25(OH) D3 ($p<0,01$), nasuprot povećanju 25(OH)D3 kod lečenih alfa-kalcidolom. U grupama lečenim $2\mu g$ i $3\mu g$ $1\alpha D3$, je došlo do visoko statistički značajnog povećanja kalciurije, reverzibilno, a samo u grupi A3 lako iznad gornje granice referentnih vrednosti (0,133 vs 0,321, $p<0,01$).

Zaključak: Lečenje alfakalcidolom 2µg je podjednako efikasno kao prednizon (13,3 mg dnevno) u kontroli aktivnosti RA, istovremeno ispoljava i dodatni povoljan efekat na mišićnu funkciju, bez značajnih bezbednosnih ograničenja.

US 15.

UTICAJ REDUKCIJE DOZE LEKA ETANERCEPT NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA I ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA

Bojana Knežević, Milan Petronijević, Ksenija Božić, Silvija Stević Carević, Branislava Glišić, Gorica Ristić, Dušan Stefanović

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) i ankilozirajući spondilitis (AS) u klasifikaciji reumatskih oboljenja svrstavaju se u grupu zapaljenskih reumatskih oboljenja. Etanercept je odobren u dozi od 50 mg jednom nedeljno za lečenje odraslih sa RA ili AS. Redukovana terapija Etanerceptom može biti efikasna kao terapija održavanja kod bolesnika koji su u dugotrajnoj remisiji. U ovoj studiji mi smo analizirali karakteristike bolesnika koji su primali punu i redukovanu dozu Etanercepta kao i da li redukcija doze Etanercepta utiče na aktivnost bolesti kod bolesnika sa RA i AS.

Cilj rada: Uticaj redukcije doze leka Etanercept na aktivnost reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa.

Materijal i metode: Ova retrospektivna studija je obuhvatila 41 bolesnika sa RA i AS. Bolesnici su lečeni na Vojnomedicinskoj akademiji u Klinici za reumatologiju u periodu od 2006-2016g. Bolesnici su bili praćeni 9 meseci, podeljeni su u dve grupe: bolesnici sa RA i bolesnici sa AS. Obe grupe su podeljene na dve podgrupe: bolesnici koji su primali punu dozu leka i bolesnici koji su primali redukovanu dozu leka. Redukovana doza leka je bila primena Etanercepta na 14 dana s.c. kod pacijenata koji su 12 meseci bili u remisiji ili su imali nisku aktivnost bolesti.

Kod bolesnika sa RA aktivnost bolesti je procenjivana na osnovu broja bolnih, otečenih zglobova, brzine sedimentacije eritrocita (SE), vrednosti CRP-a, bolesnikove ocene na VAS skali i DAS28 skora. Kod bolesnika sa AS aktivnost bolesti je procenjivana na osnovu brzine sedimentacije eritrocita (SE), vrednosti CRP-a i BASDAI skora. Funkcionalna sposobnost je procenjivana upitnikom HAQ-DI kod pacijenata sa RA i BASFI skorom kod pacijenata sa AS. Efekat redukcije doze na aktivnost bolesti smo analizirali nakon 3,6 i 9 meseci terapije. Rezultati su statistički obrađeni primenom SPSS programa. Korišćen je Studentov t-test, kao i parametrijski Wilks Lambda test. Statistički značajnim razlikama smatrane su vrednosti p

Rezultati: Grupa od 41 bolesnika podeljena je u dve grupe: 22 bolesnika sa RA i 19 bolesnika sa AS. Grupa bolesnika sa RA je podeljena na dve podgrupe: bolesnici koji su primali punu dozu Etanercepta: 14 bolesnika (63,6%) i bolesnici koji su primali redukovanu dozu: 8 bolesnika (36,4%). Nakon 3-6 meseci praćenja kod bolesnika koji su primali redukovanu dozu Etanercepta došlo je do povećanja broja bolnih zglobova, ocene na VAS skali i HAQ-DI.

Međutim analizirajući parametre unutar istih grupa kroz vreme (SE, CRP, BZ, OZ, DAS28, HAQ-DI) pomoću Wilks Lambda testa utvrđeno je da nije nađena statistička značajnost ni za jedan od parametara u obe grupe ispitanika nakon 3,6 i 9 meseci.

Upoređujući ove dve grupe bolesnika koji su primali punu ili redukovanu dozu utvrđeno je da ne postoji statistička značajna razlika u vrednostima SE i CRP, broju bolnih i otečenih zglobova, vrednostima DAS28 između dve grupe ispitanika tokom 9 meseci praćenja, dok postoji statistički značajna razlika za HAQ-DI već nakon trećeg meseca.

Grupa bolesnika sa AS je podeljena na dve podgrupe: bolesnici koji su primali punu dozu: 13 bolesnika (68,4%), bolesnici koji su primali redukovanu dozu: 6 bolesnika (31,6%).

Analizirajući parametre unutar istih grupa kroz vreme (SE, CRP, BASDAI i BASFI skor) utvrđeno je da nije nađena statistička značajnost ni za jedan od parametara u obe grupe ispitanika tokom 9 meseci.

Upoređujući ove dve grupe bolesnika koji su primali punu ili redukovanu dozu Etanercepta utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima SE i CRP tokom 9 mesečnog praćenja, postojala je statistički značajna razlika u vrednostima BASDAI između grupa nakon trećeg meseca praćenja da bi se ta razlika kasnije izgubila. Tokom svih meseci praćenja postoji statistički značajna razlika za BASFI skor.

Zaključak: Nakon 3 meseca praćenja kod bolesnika sa RA koji su primali redukovanu dozu Etanercepta došlo je do povećanja broja BZ, ocene na VAS skali i HAQ-DI. Međutim analizirajući parametre unutar istih grupa kroz vreme (SE, CRP, BZ, OZ, DAS28, HAQ-DI) utvrđeno je da nije nađena statistička značajnost ni za jedan od parametara u obe grupe ispitanika nakon 3, 6 i 9 meseci. U grupi bolesnika sa AS tokom svih meseci praćenja postoji statistički značajna razlika za BASFI skor.

Zaključeno je da nakon 3,6 i 9 meseci praćena nema statistički značajne razlike između ove dve grupe ispitanika, kao i da ne dolazi do pogoršanja aktivnosti bolesti mereno DAS28 i BASDAI skorom kroz vreme u grupi ispitanika koji su primali redukovanu dozu Etanercepta. Subjektivni osećaj bolesnika koji su primali redukovanu dozu da se lošije osećaju objektiviziran je pogoršanjem vrednosti VAS skora, HAQ-DI i BASFI skora nakon 3 meseca od redukcije doze.

US 16.

POVEZANOST NIVOVA ADIPONEKTINA I KOŠTANE MINERALNE GUSTINE KOD ŽENA SA METABOLIČKIM SINDROMOM

Sanja Stojanović, Marina Deljanin Ilić, Sonja Stojanović

Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

Uvod: Adiponektin, ostvaruje vaskuloprotektivnu i protektivnu ulogu u patofiziologiji metaboličkog sindroma. Novija istraživanja ukazuju da antiinflamatornim i antiresorptivnim efektima ima pozitivan uticaj i na koštani metabolizam u prevenciji osteoporotičnih fraktura.

Cilj rada: je ispitati i utvrditi međusobni odnos nivoa adiponektina i koštane mineralne gustine kod žena sa metaboličkim sindromom različite koštane mineralne gustine.

Materijal i metode: Kliničko-laboratorijska studija preseka je obuhvatila 120 žena (100 ispitanica sa metaboličkim sindromom različitog stepena koštane mineralne gustine i 20 zdravih ispitanica (kontrolna grupa), starosti od 40-78 godina, koje se leče u Institutu za lečenje i rehabilitaciju reumatskih i kardiovaskularnih bolesti "Niška Banja".

Klinički pregled, antropometrijska merenja, standardna laboratorijska merenja i osteodenzitometrijsko merenje koštane mineralne gustine na lumbalnoj kičmi i kuku izvršeni su u Institutu, a određivanje koncentracije hormona adiponektina ELISA metodom u Centru za molekulska medicinu i istraživanje matičnih ćelija Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu.

Rezultati: Nivo adiponektina je u značajnoj pozitivnoj korelaciji (potal, $r = 0.521$ sa BMD-LS, ($r = 0.567$ sa BMD-kuk) i u negativnoj korelaciji sa rizicima preloma kostiju (pacijentkinja sa osteopenijom i najviše u zdravih ispitanica (856.87 ± 453.43 onektina za osteopeniju je 1392.74 pg/mL i za osteoporozu 1076.22 pg/mL).

Zaključak: Kod žena sa metaboličkim sindromom nivo adiponektina i koštana mineralna gustina su značajno smanjene kod žena sa osteoporozom u odnosu na žene sa osteopenijom. Hipoadiponektinemija može biti značajan i nezavisan faktor rizika za razvoj osteoporoze u žena sa metaboličkim sindromom.

US 17.

PROCENA KVALITET ŽIVOTA KOD POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE

S. Novković¹, G. Marinković²

¹Institut za reumatologiju, ²Dom zdravlja "Zvezdara"

Cilj rada: Uporediti dva upitnika za kvalitet života: specifični- Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQLQ) i opšti- Short Form-36 (SF-36), kod žena sa smanjenom mineralnom koštanom gustinom (BMD) i vertebralnim prelomima i proceniti koji je pogodniji za primenu u svakodnevnom radu.

Materijal i metode: Studijom preseka obuhvaćeno je 50 žena u menopauzi sa osteoporozom, koje su obrađene prema opštem upitniku i kod kojih su verifikovani svi poznati faktori rizika za osteoporozu. Urađen je osteodenzitometrijski (DXA) pregled na lumbalnoj kičmi, a na osnovu vrednosti T indexa i BMD ispitanice su podeljene u dve grupe: I grupa (žene sa osteoporozom, n=25), II grupa (žene sa prelomom kičmenih pršljenova zbog osteoporoze, bez obzira na BMD, n=25, a kod kojih je prošlo bar 4 mes od poslednjeg preloma). Kvalitet života procenjen je korišćenjem dva upitnika: specifični OQLQ- sadrži 30 pitanja podeljenih u pet oblasti, koja se oscenjuju od 1 do 7 (niža ocena predstavlja teže oštećenje funkcije i lošiji kvalitet života) i opšti upitnik SF-36- sadrži 36 pitanja podeljena u 8 oblasti (ocene od 0 do 100, gde manja vrednost takođe predstavlja lošiji kvalitet života). Upitnici su konvertovani u dve sumarne skale, tako da se dobije ukupna ocena za: fizičke (PCS) i mentalne funkcije (MCS). Na kraju je izvršeno poređenje korišćenih upitnika, da bi se procenilo koji je od njih pogodniji za upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Statistička obrada rađena je u SPSS sistemu, odgovarajućim statističkim metodama.

Rezultati: Ispitano je 50 bolesnica (I grupa- 25 bol. sa DXA dijagnozom OP, II grupa- 25 bol. sa vertebralnim prelomima na malu traumu). Grupe se nisu značajno razlikovale po starosti (I=63,3±6,0, II=64,9±7,8 god), starosti u trenutku nastanka menopauze (I=46,8±5,3, II=48,2±4,2 god.), prosečnoj dužini trajanja menopauze (I=16,4±6,9, II=17,1±6,9 god.), ali je postojla statistički značajna razlika u broju faktora rizika za OP između grupa (I=1,8±1,2, II=2,8±0,9, p<0,01). Zabeležena je statistički značajna međugrupna razlika (p<0,01) u prosečnom BMD i T skor (I- BMD 0,807±0,057 gr/cm², T skor -3,12±0,49SD, II- BMD 0,931±0,172 gr/cm², T skor -2,09±1,45SD). U II grupi registrovane su sledeće DXA vrednosti: 8 bolesnica- normalan nalaz, 6- osteopenija, 11-osteoporoza, sa prosečnim brojem preloma od 2,6±0,8. Postojala je statistički visoko značajna međugrupna razlika u vrednosti PCS OQLQ upitnika (I= 2,99, 42,7%, II= 2,30, 32,8%, p<0,01), kao i u vrednosti MCS OQLQ upitnika (I=3,18, 45,4%, II=2,17, 31,0%, p<0,01). Takođe je zabeležena statistički visoko značajna razlika u vrednosti PCS SF-36 upitnika između grupa (I=42,2, 42,2%, II=32,5, 32,5%, p<0,01), dok u vrednosti MCS SF-36 upitnika nije bilo značajne međugrupne razlike (I=40,2, 40,2%, II= 33,3, 33,3%, p>0,05). Međusobnim poređenjem dva upitnika zapaža se njihova podudarnost i statistički značajan pad kvaliteta života u grupi sa frakturama kada su u pitanju PCS, kao i MCS kod upitnika OQLQ, a nije zabeležena međugrupna razlika u oblasti MCS SF-36 upitnika.

Zaključak: Primena specifičnog- Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQLQ) i opšteg- Short Form 36 (SF-36) upitnika kod postmenopauzalne osteoporoze, ukazuje da je kvalitet života lošiji kod osoba sa vertebralnim frakturama. Međusobnim poređenjem korišćenih mernih instrumenata zaključili smo da specifični upitnik daje bolje i preciznije podatke u svim oblastima kvaliteta života, u odnosu na opšti upitnik, kod koga nije zabeležena međugrupna razlika vezana za kvalitet života iz oblasti metalnih fukcija. Na osnovu dokazane vrednosti kao instrumenta merjenja, svoje jednostavnosti, preciznosti i lake primene, OQLQ upitnik o kvalitetu života pogodniji je za upotrebu u svakodnevnom kliničkom radu, kod žena sa smanjenm koštanim kvalitetom i prelomima kičmeniih pršljenova zbog osteoporoze.

US 18.
SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST ULTRAZVUČNOG SKORA ZA DIJAGNOZU URIČNOG ARTRITISA

M.Basarić, G.Radunović, N.Damjanov, M.Perović-Radak
Institut za reumatologiju, Beograd

Cilj rada: Utvrditi specifičnost i senzitivnostultrazvučnog skora (US-scor) za dijagnozu uričnog artritisa, ultrazvučnim pregledom prvog metatarzofalangealnog zgloba (MTP1).

Bolesnici i metod: Ispitano je 60 bolesnika sa simptomatskim primarnim uričnim artritisom jednog i/ili oba MTP1 zgloba. U grupi bolesnika ultrazvučno su pregledani i analizarani samo bolni MTP1 zglobovi (ukupno 83 zglobova). Dobijeni nalazi su upoređeni sa nalazom 35 ispitanika zdrave populacije (ukupno 70 MTP1 zglobova). Obe grupe su bile koparabilne po starosnoj i polnoj strukturi, kao i po BMI. Urađen je ultarazučni pregled (sonda 18 MHz), kojim je utvrđeno postojanje sledećih ultrazvučnih znakova: dupla kontura hrskavice, tofus, znak zvezdanog neba i/ili snežne mećave, hiperehogena oblačasta polja, zglobni izliv, pozitivan PD signal, erozija i hipertrofija sinovije. Nakon utvrđivanja senzitivnosti I specifičnosti svih navedenih ultarsonografskih znakova pojedinačno, klasifikovani su po veličini i skorovani na sledeći način: US-scor “0-8“, gde “0“ znači da nije prisutan ni jedan, dok “8“ znači da je prisutno svih osam navedenih US znakova.

U obradi dobijenih podataka korišćene su statističke metode: SPSS, T test i ROC kriva.

Rezultati Statističkom obradom podataka dobili smo da je površina ispod ROC krive za ukupni US8-scor iznosila 0.901 ± 0.025 , grafikon 1, dok je senzitivnost skora za dijagnozu uričnog artritisa MTP1 zgl bila 79.5% i specifičnost 85.7%, ukoliko se kao “cut-off“ vrednost odredi 1,50, tabela 1. Analizom dijagnostičke vrednosti testova dobili smo da US7-scor (gde je isključena hipertrofija sinovije), ima najbolju senzitivnost uz visoku specifičnost za dijagnozu uričnog artritisa MTP1 zgl, jer je površina ispod ROC krive iznosila 0.925 ± 0.021 , grafikon1, dok je senzitivnost scora bila 82.9%, a specifičnost 91.7%, ukoliko se kao “cut-off“ vrednost odredi 1,50, tabela 1.

Table. 1.
Theareaunder the ROCcurve, sensitivity and specificity US8-scor and US7-scor

Test Result Variable(s)	Theareaunder the ROCcurve	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	Specificity
US8-scor	,902	1,50	,795	,857
US7-scor	,924	1,50	,829	,917

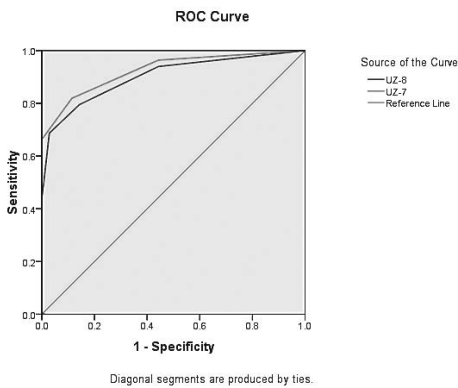


Figure 1. ROC curve

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja su pokazali visoku senzitivnost, ali i visoku specifičnost ultrazvučnog skora, posebno US7-skora (dupla kontura hrskavice, tofus, znak, zvezdanog neba i/ili snežne mećave, hiperehogeno oblačasto polje, zglobovi izlivi, pozitivan PD signal, koštane erozije), za dijagnozu uričnog artritisa simptomatskog MTP1 zgloba.

Literatura

1. Gutierrez M, Smith W, Thiele R, et al. Defining elementary ultrasound lesions in gout. preliminary results of delphi consensus and web-exercise reliability. Ann Rheum Dis 2014; 73(Suppl2).
2. Ottaviani S, Bardin T, Richette P. Usefulness of ultrasonography for gout. Joint Bone Spine 2012; 79: 441-445
3. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol 2005; 32: 2485-2487.

US 19.

RACIONALNOST PRIMENE FRAX INDEKSA U SVAKODNEVNOJ PRAKSI PRI DONOŠENJU ODLUKE O LEČENJU POSTMENOPAUZNE OSTEOPOROZE

Tatjana Tomić, Zoran Grujić, Aleksandar Jokić, Velimir Tomić,

Specijalna bolnica za rehabilitaciju Banja Koviljača, Medicinski fakultet Novi Sad

Uvod: Osteoporoza je skeletno oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom (snagom) kosti usled čega je povećan rizik od preloma. U praksi nije uvek jednostavno doneti odluku kada započeti lečenje. Cilj lečenja osteoporoze je sprečavanje preloma. U cilju pomoći lekarima u svakodnevnom radu pri proceni rizika za nastanak preloma, odnosno donošenju odluke o lečenju osteoporoze, napravljen je FRAX indeks koji procenjuje desetogodišnji rizik za nastanak preloma kod svakog bolesnika individualno. Prema FRAX indeksu desetogodišnji rizik za frakturu kuka veći od 3% a za glavne frakture (kuk, kičma, podlaktica, nadlaktica) veći od 20%, smatra se velikim rizikom i takvu osobu treba lečiti. FRAX treba da pomogne lekarima da identifikuju pojedince koji imaju potrebu lečenja osteoporoze.

Cilj rada: Proveriti racionalnost primene FRAX indeksa u svakodnevnoj praksi pri donošenju odluke o lečenju postmenopauzne osteoporoze

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 310 postmenopauznih žena koje su u Specijalnu bolnicu za rehabilitaciju Banja Koviljača na DEXA aparatu tipa LUNAR uradile osteodenzitometriju. Kriterijumi uključivanja osobe u istraživanje bili su: da se sve ispitanice žene nalaze u menopauzi i da do sada nisu dijagnostikovane niti lečene od osteoporoze. Napravljen je upitnik u kome su beleženi podaci o starosti, težini, visini, BMI (Body mass index), faktori rizika za prelom (prethodni prelomi, prelomi u porodici, pušenje, steroidna terapija, reumatoidni artritis, sekundarna osteoporoza, alkohol), a beležena je i vrednost DEXA nalaza: T scor, Z scor, BMD na L kičmi, vratu butne kosti i celom kuku. Za procenu potrebe lečenja ispitanih bolesnica korišćen je FRAX indeks za populaciju Velike Britanije, koja je po faktorima rizika za prelom bliska Srpskoj, s obzirom da u Srbiju za sada ne postoji validiran FRAX uputnik. U statističkoj analizi korišćen je Hi-kvadrat test i Analiza slaganja (KAPPA).

Rezultati: Prosečna starost ispitanica bila je oko 63 godine. Prethodne frakture na malu silu imalo je 63 ispitanice. Prema FRAX indeksu lečenje je savetovano kod 58.7 % ispitanica sa prethodnim frakturama i kod 14.2% ispitanica bez fraktura. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez prethodne frakture po FRAX predlogu ($\chi^2=55.896$; načinu lečenja donešene na osnovu DEXA nalaza i FRAX indeksa ($Kappa=0.444$; p

Zaključak: Na osnovu rezultata istraživanja dokazano je visoko slaganje FRAX predloga o potrebi lečenja ili ne lečenja sa predlogom donešenim na osnovu DEXA nalaza i prethodnih preloma. Takođe je dokazana korisnost FRAX-a za donošenje odluke o lečenju kod osoba sa osteopenijom, bez postojanja prethodnih preloma koja inače ne bi bila ciljna grupa lečenja.

US 20.

DEJSTVO IMPULSNOG ELEKTROMAGNETNOG POLJA EKSTREMNO NISKE FREKVENCIJE NA MINERALNU GUSTINU KOSTI I KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU NA PROGRAMU HEMODIJALIZE

Aleksandra Rakočević Hrnjak¹, Miljenka Vuksanović², Nada Dimković², Aleksandar Đurović³, Branislava Glišić⁴, Dušan Stefanović⁴, Milan Petronijević⁴

¹ Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, UKC Zvezdara; ² Klinika za internu medicinu, UKC Zvezdara, ³ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju VMA; ⁴ Klinika za reumatologiju VMA

Uvod: Različite metode fizikalne terapije koriste se u lečenju mišićno-skeletnih oboljenja uključujući i ona koja se karakterišu sniženom mineralnom koštanom gustinom (BMD). Pulsno elektromagnetno polje ekstremno niske frekvencije (ELF-PEMF), stimuliše formiranje koštanog tkiva. Pacijenti sa terminalnom bubrežnom slabošću imaju visoku učestalost preloma zbog poremećaja koštanog tkiva multifaktorijalne patogeneze. Vitamin D, suplementi kalcijuma, antiresorptivni i anabolički lekovi kod ovih bolesnika zbog izmenjene farmakodinamike i farmakokinetike imaju minimalne ili ograničene efekte. Pacijenti sa terminalnom bubrežnom slabošću, posebno oni na dijalizi imaju i nizak kvalitet života uslovljen komorbiditetima, pridruženim stanjima i kompleksnom procedurom dijalize.

Cilj rada: Cilj ove studije je ispitivanje efekata dugotrajne primene ELF-PEMF u kombinaciji sa kineziterapijom na BMD, učestalost novih preloma kostiju, koncentraciju parathormona i kvalitet života (procenjeno kroz SF36v2 i FACIT Fatigue v4 upitnik) kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću na programu hemodijalize.

Materijal i metode: U trogodišnjoj prospektivnoj kliničkoj studiji 151 bolesnik sa terminalnom bubrežnom slabošću na programu hemodijalize na dobrovoljnoj bazi je svrstan u dve grupe: studijska grupa (ELF-PEMF, 18 Hz, 2 mT, primenjivana tokom 40 minuta posle deset uzastopnih procedura hemodijalize, četiri puta tokom jedne godine, ukupno 120 tretmana tokom tri godine uz kineziterapiju) i kontrolna grupa (samo kineziterapija).

Rezultati: Ukupno 124 bolesnika je završilo ispitivanje. U studijskoj grupi (n=54), nezavisno od pola, posle tri godine primene ELF-PEMF postignuto je značajno poboljšanje BMD, T-skora i Z-skora na lumbalnoj kičmi i vratu butne kosti. U kontrolnoj grupi (n=70), primećeno je značajno smanjenje BMD, T-skora i Z-skora uz veću incidencu novih preloma kostiju. U studijskoj grupi posle primene ELF-PEMF značajno su poboljšani skorovi FACIT Fatigue v4 skale, kao i domeni fizičkog zdravlja, fizičkog funkcionisanja, bola i energije SF=36v2 skale. ELF-PEMF nije imala efekte na domene mentalnog zdravlja, ograničenja zbog fizičkog zdravstvenog stanja, ograničenja zbog personalnih ili emocionalnih problema, emocionalnog stanja, socijalnog funkcionisanja i utiska opšteg zdravlja. U kontrolnoj grupi nije primećeno poboljšanje skora FACIT Fatigue v4 skale ni skora bilo kojeg domena SF36v2 skale.

Zaključak: ELF-PEMF bi mogla predstavljati prikladnu i bezbednu nefarmakološku metodu u programu prevencije preloma i poboljšanja kvaliteta života kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću.

POSTERI (P)

P 01.**SERONEGATIVAN REUMATOIDNI ARTRITIS I/ILI RS3PE SINDROM - prikaz bolesnika***Branislava Glišić, Dušan Stefanović**Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd*

Uvod: Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting oedema - RS3PE sindrom je prvi put opisao McCarty sa saradnicima 1985.g.. Karakteristike ovog sindroma su simetričan sinovitis i tenosinovitis fleksora i ekstenzora prstiju šaka i/ili stopala. Tipično se javlja kod starijih osoba muškog pola. Terapija izbora su male doze glukokortikoida. Uprkos jasnih kriterijuma diferencijalno dijagnostički treba razmotriti reumatoidni artritis, reumatičku polimialgiju, psorijazni artritis, kristalni artritis, spondiloartritis sa kasnim početkom. Uvek treba imati na umu da može biti i paraneoplastična manifestacija. Po definiciji je simetričan ali su opisani retki slučajevi asimetričnog i jednostranog RS3PE.

Cilj rada: U radu je prikazan slučaj bolesnika kod koga se ispoljio simetričan poliartritis koji je ispunjavao klasifikacione kriterijume za seronegativan reumatoidni artritis i asimetričan RS3PE sindrom šaka.

Prikaz bolesnika: Muškarac u dobi od 78 godina se razboleo marta 2016.g. Prva manifestacija bolesti su bili bolovi u oba ručja i malim zglobovima šaka. Iznenada se pojavio otok dorzuma obe šake, više desno. Tada urađene laboratorijske analize su bile u normalnim granicama, RF i anti CCP antitela su bila negativna. Koncentracija mokraćne kiseline je bila u normalnim granicama. Lekar je zaključio da se radi o tenosinovitisu. Pacijent je u razmaku od 4 sedmice, intramuskularno, primio betametazon. Tri meseca od početka bolesti, a mesec dana posle druge injekcije betametazona, javlja se u našu ustanovu. Pri pregledu je konstatovana simetrična osetljivost ručja, metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova šaka, otok dorzuma desne šake, oslabljena snaga stiska šaka, osetljivost desnog kolena i desnog tarzusa kao i palpatorna osetljivost metarzo-falangealnih zglobova. Biohumoralni zapaljenski sindrom je bio pozitivan. Svi drugi nalazi su bili u normalnim granicama. Scintigrafski je dokazan simetričan poliartritis, a doplerultrasonografskim pregledom sinovitis malih zglobova šaka i tenosinovitis ekstenzora desne šake. Zaključeno je da se kod bolesnika radi o seronegativnom reumatoidnom artritisu sa RS3PE sindromom. Lečenje je započeto malim dozama glukokortikoida i metotrexatom.

Zaključak: Kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom iznenadnu pojavu tenosinovitisa ekstenzora i fleksora šaka i/ili stopala treba lečiti kao RS3PE sindrom malim dozama glukokortikoida kojima se postiže trajna remisija. Važno je imati na umu da se moguće radi o paraneoplastičkom sindromu.

P 02.**„LIPIDNI PARADOKS” KOD PACIJENTKINJE OBOLELE OD SEROPOZITIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA - prikaz slučaja sa pregledom literature***Marina Maksimović, Biljana Erdeljan, Milijanka Lazarević**Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad*

Uvod: Nedovoljno je razjašnjen značaj lipida u patogenezi kardiovaskularnih bolesti kod obolelih od reumatoidnog artritisa (RA). Postoje dokazi da pacijenti oboleli od RA sa nižim nivoima ukupnog i LDL holesterola imaju veći rizik od kardiovaskularnih bolesti nego oni sa višim nivoima holesterola što se označava kao „lipidni paradoks u RA” (1). Hronična inflamacija dovodi do oksidativnih promena koje menjaju HDL čestice kod aktivnog RA. Osim toga nivo antioksidantnog enzima asociranog sa HDL - paraoksigenaze-1 je niži kod obolelih od RA što dovodi do promene

normalne antiinflamatorne, antioksidantne i kardioprotektivne funkcije HDL holesterola koji postaje proinflamatorni. Biološka terapija dovodi do korisnih kvalitativnih promena HDL holesterola (2).

Cilj rada: Prikaz pacijentkinje obolele od RA lečene tocilizumabom kod koje je došlo do značajnog skoka ukupnog i LDL holesterola.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 30 godina. Dijagnoza seropozitivnog RA postavljena 2003. godine, kada je započeto lečenje Sulfasalazinom, Resochinom, a u periodima pogoršanja i kortikosteroidima. Zbog nedostatka efekta isključen je Sulfasalazin, a uključen Metotreksat 20mg nedeljno. Zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti i pored lečenja sa dva koncencionalna sintetska leka koja menjaju tok bolesti indikovano je lečenje biološkim lekom Etanercept 50mg nedeljno koji je uzimala od 2008. godine do februara 2014. godine. Potom zbog sekundarnog gubitka efikasnosti indikovana je promena leka u biološki lek Tocilizumab usled čega je nakon 6 doza postignuta niska aktivnost bolesti. Na kontroli, januara 2016. godine, zapažene su u laboratorijskim nalazima povišene vrednosti ukupnog (10mmol/L) i LDL (4.2mmol/L) holesterola, uz niže vrednosti HDL holesterola (0.9 mmol/L), te je započeto lečenje Rosuvastatinom 10mg. Nakon dva meseca vrednosti holesterola su bile optimalne.

Diskusija: Inverzna veza između inflamacije i nivoa lipida zajedno sa neželjenim kvalitativnim promenama HDL holesterola, a u prisustvu dokazano povišenog kardiovaskularnog rizika kod obolelih od RA bi trebalo da znači da su ciljane vrednosti ukupnog i LDL holesterola niže kod obolelih od RA. Međutim, nije jasno definisano kada treba započeti terapiju statinima i koga treba lečiti (2). Semb i autori (3) su dokazali da intenzivno lečenje statinima dovodi do 20% redukcije od ukupnog kardiovaskularnog rizika kako kod obolelih od RA tako i kod zdravih pacijenata.

Zaključak: Ne postoje jasne preporuke za lečenje povišenih masnoća kod obolelih od RA. Ipak, neophodno je shvatiti da se efekat bioloških lekova na nivo masnoća u krvi treba proceniti kada je pacijent u remisiji ili niskoj aktivnosti bolesti (4).

P 03.

KOEFICIJENT NEUTROFILI/LIMFOCITI I TROMBOCITI/LIMFOCITI – NOVI POKAZATELJI AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA?

*Milica Popović, Tatjana Ilić, Biljana Milić, Dejan Čelić, Lada Petrović, Igor Mitić
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad*

Uvod: Tradicionalno se stepen inflamacija ispituje određivanjem sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP). Aktivnosti reumatoidnog artritisa (RA) procenjuje se izračunavanjem DAS28 skora, na čiju vrednost osim SE ili CRP utiču i broj bolnih i otečenih zglobova, kao i subjektivna procena stanja bolesti samog pacijenta. Zbog toga ovaj skor po nekada nije dovoljno objektivna pokazatelj aktivnosti RA. Sistemska inflamacija izaziva promene u broju i vrsti krvnih ćelija, dovodeći do normocitno-normohromne anemije, trombofilije, neutrofilije i limfopenije. Aktivirani neutrofilni granulociti dovode do pogoršanja RA, sekrećući proteaze, prostaglandine i reaktivne oksidativne agense u sinovijalni prostor, ali i aktivacijom ostalih ćelija lučenjem različitih proinflamatornih medijatora. Trombociti takođe imaju aktivnu ulogu u stanjima inflamacije i regulaciji funkcije imunog sistema. Koeficijent neutrofilija/limfocita (NG/Ly) je odnos apsolutnog broja neutrofila i limfocita, a trombociti/limfociti (TRC/Ly) je odnos apsolutnog broja trombocita i limfocita, koji su dobijeni analizom kompletne krvne slike (KKS). NG/Ly i TRC/Ly indeksi su se pokazali kao korisni u evaluaciji inflamacije u različitim hroničnim inflamatornim stanjima.

Cilj rada je bio ispitati korelaciju između NG/Ly i TRC/Ly i aktivnosti reumatoidnog artritisa merenog DAS28 (SE) skorom.

Materijal i metode: U ispitivanje je uključeno 63 bolesnika kojima je dijagnoza RA postavljena na osnovu kriterijuma Američkog koledža za reumatologiju i Evropske lige protiv reumatizma

(ACR/EULAR) iz 2010 godine. Svim bolesnicima su ispitani standardni demografski podaci, seropozitivnost RA kao i terapija kojom su lečeni. Svim bolesnicima je određen DAS 28 (SE) skor. Nakon analize KKS određeni su indeksi Neutrofili/limfociti i Trombociti/limfociti, izraženi u apsolutnim brojevima. Nakon toga je Pearsonovim testom ispitana korelacija između navedenih indeksa i skora DAS28 (SE).

Rezultati: Većina bolesnika je bila ženskog pola (98,4%), prosečne starosti od 48,4 godine. RA pozitivnu bolest je imao 51 bolesnik (80,95%). Sintetski konvencionalni lekovi koji modifikuju tok bolesti su bili primenjivani kod 26 bolesnika (41,27%). Vrednosti DAS28 (SE) skora su se kretale od 0,56 do 7,57, srednja vrednost 3,69. Prema vrednosti DAS28 (SE) bili u stanju remisije je bilo 22 ispitanika (34,9%). Utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između DAS28 (SE) i koeficijenta NG/Ly (p

Zaključak: Koeficijenti Neutrofili/limfociti i Trombocit/limfociti značajno koreliraju sa DAS28(SE) skorom i mogu se koristiti za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa.

P 04.

REUMATSKE MANIFESTACIJE NA ŠACI U DIABETES MELLITUS

tip 2 I UDRUŽENO SISTEMSKA SKLEROZA - prikaz slučaja

Mirosljub Milenković

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: U 7 do 11% pacijenata koji boluju od Diabetes mellitus-a sreću se kao moguće kliničke manifestacije na šaci stenozijski tenosinovitis i Dupuytrenove kontrakture, u 11 do 21% carpal tunnel syndroma. Neke kliničke promene mogu da ukažu na istovremeno postojanje i sistemske skleroze kod istog pacijenta.

Cilj rada: Da pokažemo istovremeno postojanje stenozijskog tenosinovitisa, Dupuytrenovih kontraktura (fibromatosis fasciae palmaris) i sistemske skleroze (sklerodermie) kod istog pacijenta.

Rezultati: Pacijentkinja M.B., stara 59 godina, penzioner iz Beograda. Ležala u Institutu za reumatologiju od 12.7. do 27.7.2010.god., ist. bolesti 2408/2010. Sadašnja bolest počela pre 10 godina: žali se na bolove u šakama sa parestezijama u prstima i otežanim skupljanjem u pesnice, hladnoću u šakama sa promenom boje prstiju u belo i modro pri izlaganju hladnoći, malaksalost, zamaranje, ponekad gušenje. *Lična anamneza:* diabetes mellitus tip 2 od pre 15 godina, arterijska hipertenzija od pre 10 godina. *Klinički nalaz:* palpatorna bolna osetljivost oba radiokarpalna zglobova sa dorzalne strane, difuzan otok prstiju šaka. Koža na distalnim falangama većine prstiju blago zategnuta bez crteža. Mikro-ožiljci na vrhovima pojedinih prstiju, početna fleksiona kontraktura prstiju- stenozijski tenosinovitis i početne Dupuytrenove kontrakture. Na ekstenzornoj strani levog lakta sveža ulceracija promera 5 mm. *Lab.analize:* SE=8, celokupna krvna slika i biohemijske analize krvi i urina, u granicama normalnih vrednosti; u imunoserološkim testovima ACA+, anti Scl.70 at. negativna, imunski kompleksi 0.160. *RTG. nalaz:* na snimku pluća pojačan intersticijski crtež, na snimku šaka početne degenerativne promene; ro-skopija jednjaka pokazuje produženo vreme evakuacije kontrasta na preko 15 minuta. *Kapilaroskopija* šaka: znaci mikroangiopatije po tipu koji se viđa u sistemske sklerozi i overlap-sindromu sa elementima ove bolesti. *EMNG nalaz:* znaci obostranog carpal-tunnel sy. *Funkcionalno ispitivanje* pluća: normalne spirometrijske vrednosti, početno sniženje difuzije gasova - DLCO 70%, KCO 70%, KCOc 68% standardne vrednosti. *Ehokardiografski nalaz:* nema pokazatelja porasta pritiska u desnoj srčanoj komori (plućne hipertenzije); perikard b.o. *Terapija:* Insulin (Mixtard Novolet 30 HM) 30 jed. ujutro + 8 jed. uveče s.c., Tritaze 5 mg.dn., Norvasc 5 mg.dn., Trental 2x400 mg.dn., Diklofenac Duo 75 2x1 kaps.dn., (terapija sa kojom je pacijentkinja došla). Početa BML terapija Metotrexat-om 7,5 mg. nedeljno.

Zaključak: Pojedine reumatske manifestacije na šaci u diabetes mellitus-u tip 2 mogu biti, retko, posledica udružene pojave sistemske skleroze kod istog pacijenta

P 05.

PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA KAO PRVA MANIFESTACIJA ANTIFOSFOLIPIDNOG SINDROMA - prikaz bolesnika

Ksenija Božić, Bojana Knežević, Dušan Stefanović.

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Beograd

Uvod: Antifosfolipidni sindrom (AFS) se odlikuje vaskularnim trombozama i/ili gubitkom ploda u trudnoći kod bolesnika sa perzistirajućim antifosfolipidnim antitelima. Širok spektar kliničkih manifestacija i zahvatanje bilo kod organa su odlika ovog sindroma.

Cilj rada je prikaz bolesnika sa plućnom tromboembolijom i infarktima pluća kao prvim manifestacijama AFS.

Prikaz bolesnika: Bolesnik u životnoj dobi 33 godine je imao povremene pleuralne bolove, prvo u levom, a potom u desnoj polovini grudnog koša unazad mesec dana. Tegobe su trajale po nekoliko sati, a bile su praćene osećajem nedostatka vazduha i subfebrilnošću. Predhodnim ispitivanjem je fizikalni nalaz bio uredan, radiografijom grudnog koša su opisane obostrano bazalno pleuralne priraslice, dok nije bilo dokaza za postojanje akutnog kardiološkog oboljenja. U početku je lečen antibioticima kao pleuropneumonija. U nalazima krvi je bio blago povišen zapaljenski sindrom, umerena trombocitopenija 95 000 i povišen d-dimer 6 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Po prijemu je na hitnoj multislajсноj kompjuterizovanoj tomografskoj (MSCT) pulmoangiografiji viđena okluzija plućne arterije za donji režanj desno, uz nekoliko subsegmentnih neokluzivnih trombi masa obostrano, kao i dve infaktne zone u donjem i srednjem režnju desnog pluća. U imunoserološkim nalazima su bila pozitivna antifosfolipidna antitela i lupus antikoagulans, dok su ANA bila negativna. Inicijalna terapija je bila kontinuiranim nefrakcionisanim heparinom, a od drugog dana je preveden na oralne antikoagulanse, uz hidroksihlorohin.

Zaključak: Najčešće plućne manifestacije u AFS su tromboembolijska bolest i infakti pluća, a mogu se javiti i plućna hipertenzija, akutni respiratorni distres sindrom, intraalveolarna hemoragija, a retko i fibrozirajući alveolitis. Kod našeg bolesnika je potvrđena hronična tromboembolijska bolest pluća, uz trombocitopeniju, kao prva klinička manifestacija AFS, u odsustvu drugih faktora rizika za tromboze. S obzirom na povišen rizik nastajanja plućnih tromboembolija kao i pojavu novih tromboza uz antikoagulatnu terapiju kod bolesnika sa AFS, neophodno je na vreme dijagnostikovati AFS naročito kod bolesnika bez drugih faktora rizika za tromboze i redovno ih kontrolisati.

P 06.

SONOGRAFSKI ZNACI ARTRITISA I TENOSINOVITISA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM BEZ KLINIČKOG NALAZA UPALE ZGLOBOVA I TETIVA

Veroslava Pajić

Dom zdravlja, Lučani

Uvod: Sistemska skleroza je hronično sistemsko oboljenje u kome dolazi do oštećenja sitnih krvnih sudova kože i unutrašnjih organa, aktivacije imunskog sistema koji učestvuje u oštećenju krvnih sudova i tkiva i istovremeno podstiče pojačano stvaranje vlakana vanćelijskog veziva i njihovo taloženje u zidove krvnih sudova, kože i unutrašnje organe

Cilj rada: Prikazati pacijenta obolelog od sistemske skleroze.

Materijal i metode: Rađeno je kliničko, laboratorijsko, radiološko, ehosonografsko ispitivanje i kapilaroskopija.

Rezultati: Pacijent star 61godinu, prvi put se javio na pregled zbog promene boje prstiju šaka pri izlaganju hladnoći, otoka šaka, peckanja po koži lica, šaka i stopala, otežanog gutanja čvrste hrane uz osećaj zaostajanja hrane, povremene pojave ranica na vrhovima prstiju.. Navedene tegobe traju oko deset godina, pogoršanje od pre dvanaest meseci

Lična anamneza: Preležao dečije infektivne bolesti, lečen na neurologiji zbog parkinsonizma, demencije, bolova u kičmi pre četiri godine.

Na prijemu svestan, orjentisan, afebrilan i eupnoičan. Nalaz na srcu i plućima uredan, TA:150/85mmHg. EKG u granicama normale. Nalaz na ultrazvuku srca u granicama normale.

Rtg nalaz na plućima uredan. Spirometrija pluća i difuzija gasova u granicama normale.

EMNG - kompresivna lezija nervusa medijanusa u zglobu ručja obostrano, elektroneurografski jače izražena desno.

Reumatološki status: Periferni artritis nisu prisutni. Koža je elastična, zglobovi hipermobilni, difuzni otok dorzuma leve šake uz palpatornu osetljivost. Delimični gubitak adneksa kože prstiju šaka, jasne sklerodaktilije nema. Pokreti u C kičmi ograničeni u svim pravcima, kifoza D kičme, skolioza L kičme, ograničeni pokreti u L kičmi, prsti-pod 35cm, ograničena laterofleksija i retrofleksija.

RTG šaka: nalaz u granicama normale. RTG LS kičme- skolioza, naglašena fiziološka kifiza D kičme, lordoza L kičme. Osteofiti na telima D pršljenova, hiperostocke promene na donjim D i gornim L pršljenovima. Spondiloartroza L1-S5.

Eho oba RC zgloba- posebno levo uočava se manji anehogeni sadržaj sa hipertrofijom sinovije i pozitivnim PD signalom levo +1. Na većini MCP zglobova uočavaju se osteofiti različitih dimenzija, a u pojedinim tetivnim ovojnica fleksionih tetiva obe Šake postoji manji anehogeni sadržaj.

Laboratorijske analize u granicama normale, ANA-negativna, ACA pozitivna, RF-negativan.

Kapilaroskopija: Na 4 prstu desno i 5 prstu obostrano znaci početnog oštećenja kapilara po tipu koji se viđa u prekliničkim i kliničkim fazama razvoja sistemske skleroze ili overlap sindroma sa elementima ove bolesti. Postavljena je dijagnoza sistemske skleroze i započeta terapija sa Metotrexatom 10 mg nedeljno. Dan nakon Metotrexata, Folan 5mmg 1x1 dnevno, Pronison 10 mg ujutru, Movalis 15 mg 1x1, Paracetamol 500mg po potrebi, C vitamin 2x500mg, D vitamin 2x400 ij, E vitamin 400 ij. uz Controloc 20mg izjutra i fizikalna terapija

Zaključak: Pacijent boluje od sistemske skleroze. Dijagnoza je postavljena na osnovu pozitivnog Rejnovog fenomena, kapilaroskopski nalaz znakova oštećenja kapilara sklerodermnog tipa, ACA su pozitivna, na eho šaka je viđen u predelu oba RC zgloba manji anehogeni sadržaj sa hipertrofijom sinovije i pozitivnim PD signalom levo 1+ što bi išlo u prilog artritisa.

P 07.

UDRUŽENOST ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA I BEHČETOVOG SINDROMA KOD BOLESNIKA SA PONAVALJANIM VENSKIM TROMBOZOMA - prikaz slučaja

Petrović D., Stanković O.

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Udruženost ankilozirajućeg spondilitisa (AS) i Behčetovog sindroma (BS) je retka i u literaturi su opisani samo prikazi slučajeva.

Prikaz slučaja: Bolesnik MZ, rođen 1985.god., iz Jagodine, nepušač. Hospitalno je lečen decembra 2014.godine u Institutu za reumatologiju zbog bolova i višerasovne jutarnje ukočenosti u krstima i kukovima koji su se intenzivirali 3-4 meseca pred prijem iako je povremeno imao ove tegobe od 2010.godine. Daje podatak o čestim aftama u ustima.

Lična anamneza: avgusta 2008.g. Pseudotumor cerebri, aprila 2011.g duboka venska tromboza (DVT) desne noge i od ranije leve noge. 2013.g blaga trombofilija, MTHFR mutacija C677T-heterozigot.

Na prijemu se fizičkim pregledom zapaža tipičan stav za AS. Smanjen je obim pokreta u čitavom kičmenom stubu uz bolne i ograničene pokrete koksofemoralnih (KF) zglobova. Na potkolenicama su bili prisutni testasto elastični otoci sa epitelizovanim ulkusima. U laboratorijskim analizama SE=110 mm/h; CRP=71.4 mg/L; umerena hipohromna, mikrocitna anemija. Proširene biohemijske analize, testovi koagulacije i na okultno krvarenje su bili u granicama normale. Imunološke analize: RF, ANA i ANCA su bile negativne.

Na učinjenim radiografijama se uočavaju ankiloza sakroilijačnih, apofiznih, kostovertebralnih i kostotransverzalnih zglobova, sindezmofti na pršljenovima. Spondylitis ankylopoietica.

UZ KF zglobova: obostrano znaci artritisa uz suspektu fragmentaciju glavice levog femura. MR endokranijuma i UZ srca i abdomena urednog nalaza. DEXA: normalan nalaz.

Oftalmološki pregled: Vasculitis retinae. Opaciteti CV. Exotropia alternans. OS: subatrophia PNO. UZ OU: Druze PNO, zamućenja u CV-u, zadnja ablacija CV-a. Retina je na mestu. Retrobulbarno n. opticus obostrano 5.35 mm.

Dijagnoza AS je postavljena prema Modifikovanim Njujorškim kriterijumima a BS prema revidiranim internacionalnim kriterijumima. Kasnije rađena tipizacija pokazala HLA B27 i HLA B51 pozitivnost, što dopunjava kliničku prezentaciju ovih bolesti.

Naš bolesnik je do sada lečen lokalnom oftalmološkom terapijom, nesteroidnim antireumaticima, oralnim antikoagulansima, Sulfasalazinom, sistemski i intraartikularno glikokortikoidima i Adalimumabom.

Zaključak: Kod bolesnika se radi o udruženosti AS i BS gde su dijagnoze postavljene istovremeno u 30.godini života i na osnovu brojnih kliničkih karakteristika. Iako postoje kontroverze o udruženosti ovih bolesti, broj opisanih slučajeva u literaturi raste. Do sada je u svetu ukupno opisano 14 bolesnika od kojih je samo jedan imao DVT. Lek izbora za obe bolesti je TNF- α inhibitor.

Literatura

Necmettin Y et al. Successful treatment with adalimumab in a patient with coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1511–14.

Wan-Hee Yoo. Coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis presented with deep venous thrombosis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2012;32:1793–96.

P 08.

EFIKASNOST I BEZBEDNOST ETANERCEPTA I ADALIMUMABA U LEČENJU BOLESNIKA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM

Jasmina Jocić¹, Jovan Nedović¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Saša Milenković¹, Milan Šljivić¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Osnova u lečenju psorijaznog artritisa jesu lekovi koji menjaju tok bolesti (DMARD). Ovi lekovi mogu da smanje ili suzbiju aktivnost bolesti, uspore pojavu strukturnih promena i time očuvaju funkciju zglobova. Nova era u lečenju reumatskih bolesti započela je terapijskom primenom tzv. bioloških lekova koji imaju sposobnost imunomodulacije. Od bioloških lekova danas se u lečenju psorijaznog artritisa primenjuju lekovi iz grupe TNF alfa inhibitora.

Cilj: istraživanja je bio proceniti terapijsku efikasnost etanercepta i adalimumaba u bolesnika sa psorijaznim artritisom. Proceniti efekat biološke terapije na funkcijsku sposobnost (merenu HAQ indeksom), kao i bezbednost primene ova dva TNF inhibitora.

Metode rada: Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 17 bolesnika sa dijagnozom psorijaznog artritisa, na terapiji TNF inhibitorom, koji se leče u Klinici za reumatologiju Instituta “Niška Banja”. Svi pacijenti su ispunjavali ASAS klasifikacione kriterijume za psorijazni artritis kao i kriterijume propisane od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja: minimalno tri bolna i tri otečena zglobova uz entezitise koji značajno ograničavaju funkcijsku sposobnost bolesnika. Kod bolesnika sa aksijalnom zahvaćenošću BASDAI veći od 4. Od ukupnog broja bolesnika 12 je bilo na terapiji etanerceptom a 5 na terapiji adalimumabom. Takođe, 13 (76,47%) bolesnika je lečeno kombinovanom terapijom – konvencionalni lekovi + biološki lek. Od ovih 13 pacijenata, 12 (70,58%) je lečeno kombinacijom MTX + biološki lek, a 1 pacijent (5,88%) kombinacijom SSZ + biološki lek. Samo 4 (23,52%) bolesnika su lečena biološkom monoterapijom. U našoj grupi nije bilo bolesnika sa aksijalnom zahvaćenošću.

U odnosu na aktivnost bolesti, bolesnici su klasifikovani primenom DAS44 score-a. Pored ovog kompozitnog indeksa analizirani su i pojedinačni parametri: broj bolnih, broj otečenih zglobova, brzina sedimentacije (SE), C- reaktivni protein (CRP), nivo hemoglobina (Hgb), procena opšteg stanja bolesnika upotrebom vizuelne analogne skale (VAS) kao i funkcijska sposobnost bolesnika merena HAQ indeksom.

Rezultati: Prosečna vrednost DAS44 score-a je pre terapije TNF inhibitorima iznosila $4,95 \pm 0,76$ tj. pacijenti su bili u visokoj aktivnosti bolesti, dok je u momentu preseka tokom terapije vrednost DAS44 iznosila $2,05 \pm 0,75$ – niska aktivnost bolesti ($p < 0,001$). Broj palpatorno osetljivih zglobova pre uvođenja biološke terapije iznosio je $19,35 \pm 7,80$ dok je u momentu preseka iznosio $3,29 \pm 3,29$ ($p < 0,001$). Prosečan broj otečenih zglobova pre biološke terapije redukovan je sa $13,06 \pm 4,81$ na $2,09 \pm 1,88$ ($p < 0,001$). U našoj grupi pacijenata remisiju bolesti je dostiglo 29,41% bolesnika dok je nisku aktivnost dostiglo 47,06% što je ukupno iznosilo 76,47%. Umerenu aktivnost bolesti postiglo je 23,53% bolesnika. Rezultati su pokazali i značajno popravljjanje funkcijske sposobnosti bolesnika – prosečna vrednost HAQ indeksa pre uvođenja biološke terapije je redukovana sa $1,01 \pm 0,59$ na $0,36 \pm 0,37$ ($p < 0,001$). Takođe, rezultati su ukazali i na značajno smanjenje bola mereno vizuelnom analognom skalom u odnosu na početak biološke terapije sa $57,18 \pm 27,54$ na $19,18 \pm 13,04$ ($p < 0,001$). Od ukupnog broja bolesnika biološka terapija je obustavljena kod 2 bolesnika (oba lečena etanerceptom). Jedan je isključen od strane Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja zbog dugotrajne stabilne remisije a drugi zbog upornog iridociklitis a po savetu oftalmologa i sa idejom uvođenja infliksimaba.

Zaključak: U grupi naših pacijenata primena biološke terapije uz postojeću terapiju konvencionalnim lekovima dala je izuzetno dobre efekte sa oba primenjena TNF alfa inhibitora uz vrlo dobru podnošljivost i bezbednost.

P 09.

RADIOGRAFSKI PRIKAZ FRAKTURE KIČMENOG STUBA I “PSEUDOARTROZE” U ANKILOZIRAJUĆEM SPONDILITISU – prikaz bolesnika

Srđan Šerić, Biljana Stojić, Radovan Milenković, Ljiljana Kovačević

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Ankilozirani kičmeni stub u odmakloj fazi ankilozirajućeg spondilitisa i prateća osteoporoza su glavni etiološki faktori koji čine kičmeni stub ovih pacijenata osetljivim na traumu i nastanak frakture. Frakture su po mehanizmu nastanka najčešće ekstenzione. Obično se nalaze u nivou intervertebralnog diska i pružaju se poprečno kroz posteriorne elemente kičmenog stuba dovodeći do potpunog prekida kontinuiteta kičme. Najčešće su na cervikalnom segmentu (oko 70%) i obično su lokalizovane u njegovom donjem delu. Frakture torakalnog i lumbalnog segmenta su ređe i teško

se klinički prepoznaju. Spontano zalečenje fraktura sa stvaranjem kalusa je veoma retko, naprotiv, stalni pokreti kičme na mestu frakture dovode do stvaranja fibrozne veze između frakturiranih okrajaka, takozvane „pseudoartroze“. Posledica ovoga su ekstenzivne radiografske promene na diskovertbralnim površinama susednih pršljenskih tela, koje se sastoje iz suženja ili proširenja diskovertbralnog prostora, erozija na pokrovnim pločama susednih pršljenskih tela i subhondralne skleroze (radiografska slika infektivnog spondilitisa).

Prikaz bolesnika: Bolesnik star 45.godina. Dijagnoza ankilozirajućeg spondilitisa je postavljena 2008 godine. Na radiografijama pacijenta se vide promene karakteristične za uznapredovali ankilozirajući spondilitis. Na serijama radiografija torakalnog dela kičmenog stuba (2010, 2011, 2013, 2014, 2016 godina) vidi se progresija promena na diskovertbralnom zglobu D10-D11: proširenje zglobnog prostora, erozije na zglobnim površinama i subhondralna skleroza susednih pršljenskih tela.

Zaključak: Frakture kičmenog stuba su ozbiljna komplikacija ankilozirajućeg spondilitisa i mogu da dovedu do značajnih neuroloških komplikacija uključujući i smrtni ishod (frakture vratne kičme), paraplegije i kvadriplegije, kompresije na kičmenu moždinu i korenove živaca, stenoze spinalnog kanala i sindroma kaude ekvine. U ovakvim slučajevima indikovani su KT ili MR.

P 10.

SINDROM EDEMA KOŠTANE SRŽI - prikaz bolesnika

Radovan Milenković, Nada Đurović, Srđan Šerić

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Sindrom edema koštane srži u regiji skočnog zgloba i stopala predstavlja patološki entitet široko opisan u literaturi a relativno nepoznat u kliničkoj praksi. Klinički se predstavlja generalizovanim bolom u pomenutoj regiji koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku, uz normalan radiografski nalaz. Nepoznate je etiologije, javlja se u svim uzrastima ali je značajno češći kod mlađih pacijenata. Često je obostran, može trajati nekoliko meseci do godinu dana a terapija je simptomatska, konzervativna. Definitivno je dokazano da ne predstavlja Sudeck-ovu atrofiju, a povezuje se sličnim bolnim sindromima edema kao što su: idiopatska tranzijentna osteoporoza kuka ili regionalna migratorna osteoporoza. Dokazuje se MR imidžingom na kome se uočavaju mrljaste zone višeg intenziteta MR signala u T2w sekvencama na više kostiju regije skočnog zgloba i stopala.

Prikaz bolesnika: Pacijent kojeg prikazujemo je starosti 17 godine, upućen u našu ustanovu od strane ortopeda zbog bolova u levom stopalu i skočnom zglobu u trajanju od preko mesec dana. Bolovi su se pojačavali posle dužeg hoda, a javljali su se i noću. Objektivni nalaz (pregledan je od strane reumatologa i fizijatra) je ukazao na slobodne ali bolne pokrete u skočnom zglobu, odsustvo otoka, a pri hodu skraćen oslonac na levo stopalo. Laboratorijski nalazi su bili uredni. Na radiografiji stopala i skočnih zglobova se nisu uočavale patološke promene pa je upućen na pregled magnetnom rezonancom. MR pregled je ukazao na multiple mrljaste zone STIR hiperintenziteta, T1w hipointenzne, na talusu, kalkaneusu, navikularnoj i kuneiformnim kostima, koje odgovaraju edemu koštane srži. Prikazani zglobovi su bili očuvani, bez vidljivog intraartikularnog izliva. U prikazanim mekim tkivima se nisu uočavale zone izmenjenog intenziteta MR signala. Postavljena je dijagnoza „Sindroma edema koštane srži“. Sprovedena je fizikalna terapija u cilju obezboljavanja (TENS i kinezi terapija) i objektivni nalaz je na prvom kontrolnom pregledu, 3 nedelje nakon inicijalnog pregleda, bio značajno bolji, pacijent je hodao bez bolova a bol se povremeno javljao sam pri trčanju. Na sledećoj zakazanoj kontroli se nije pojavio zbog potpunog prestanka simptoma.

Zaključak: U slučajevima prisustva intenzivnog bola, na specifičnim lokacijama, koji se ne može objasniti drugim uzrocima treba razmotriti mogućnost dijagnoze primarnih bolnih sindroma edema

koštane srži. Oni se lako dijagnostikuju pomoću MR pregleda, a time se isključuje potreba za daljim, invazivnim, dijagnostičkim postupcima i eventualnim hirurškim intervencijama.

P 11.

SINOVITIS KOLENA KAO PRVA MANIFESTACIJA TUMORA PREPATELARNE REGIJE

Milan Šljivić, Dragan Menković, Mirjana Karadžić, Igor Kostić.

Klinika za reumatologiju Instituta "Niška Banja"

Uvod: Sinovitis kolena je čest nalaz u reumatološkoj praksi. Može biti posledica različitih procesa, od inflamatornih, degenerativnih, pa do tumorskih. Nažalost, često se ovaj nalaz ne evaluira brižljivo, pa se kasni sa dijagnozom, što može katkad imati i ozbiljne posledice.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja S.Z. iz Niša, stara 65. godina, javila se svom ordinirajućem lekaru zbog pojave bolova i otoka u desnom kolenu. Upućena fizijatru i reumatologu na dalju evaluaciju. Osnovne laboratorijske analize, sem lako povećane SE, uz granični CRP, nisu ukazivale na inflamaciju; prvi radiološki nalaz govorio je u prilog artrozi, sa sekundarnom inflamacijom, pa je poslata ortopedu. Inicijalno je postavljena dijagnoza uvećanja prepatelarne burze desnog kolena i preduzete su standardne konzervativne mere lečenja. Nakon šest meseci od inicijalne dijagnoze, bez većih terapijskih dostignuća, ali dolazi do klinički značajnog uvećanja mekotkivne tumorske mase, pa je bolesnica upućena radiologu radi dodatnih dijagnostičkih ispitivanja.

Na novim radiološkim snimcima desnog kolena u oba pravca detektovana je uvećana mekotkivna senka prepatelarne regije bez evidentne kalcifikacije uočene promene. Dodatni pregled magnetnom rezonancom pokazao je postojanje inkapsuliranog tumora lociranim centralno u predelu prepatelarne burze, sa širenjem tumora posterosuperiorno u tetivu kvadricepsa, posteroinferiorno u proksimalni deo patelnog ligamenta, medijalno u retinakulum. Na aksijalnim snimcima bili su prisutni evidentni znaci uzuriranja anteromedijalne površine patele i prednje aspekta trohlee femura.

Pacijent je upućen na dalji pregled kod specijaliste ortopeda, gde je nakon izvršene perkutane biopsije patohistološki potvrđena dijagnoza jasno-čelijskog (eng. clear cell) sarkoma.

Diskusija: Bol i otok kolena je čest nalaz, različite etiloške pozadine, pa pacijenti mogu da lutaju tražeći dijagnozu kod lekara različitih specijalnosti. Najčešće se radi o advansnim artrozama, ali se viđa i u sklopu zapaljenjskih ili sistemskih bolesti. Najređe se, na nesreću, misli o tumorskom procesu, kao u ovom slučaju. Jasno-čelijski (eng. clear cell) sarkom mekih tkiva je retko oboljenje, na koje otpada ukupno 1% svih mekotkivnih neoplazmi. Konvencionalna radiografija pokazuje nekalcifikovanu tumorsku masu i ne doprinosi u većini slučajeva brzom postavljanju dijagnoze ovog agresivnog tumora. Zahvatanje kosti od strane tumora je retko, ali ima značajne kliničke implikacije kada je prisutno. Zbog toga je MRI pregled kod sumnje na postojanje mekotkivnih tumora metoda izbora za pravovremeno postavljanje tačne dijagnoze tumora.

Zaključak: Ovaj tumor može imati dobru prognozu ako se rano dijagnostikuje i radikalno hirurški leči. Zbog toga se snimanje magnetnom rezonancom, posebno kod postojanja atipičnih lokalizacija tumora, smatra zlatnim standardom u ranom otkrivanju agresivnih mekotkivnih tumora oko kolena.

P 12.

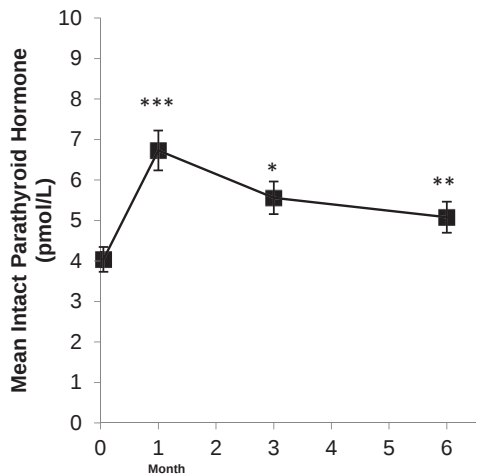
ANABOLIZAM PROTIV ANTIRESORPCIJE (AVA STUDIJA): POREĐENJE MEHANIZMA DEJSTVA (MD) TERIPARATIDA (TPTD) I DENOSUMABA (DMAB) UPOSTMENOPAUZALNIH ŽENA SA OSTEOPOROZOM KORIŠĆENJEM ČETVOROSTRUKO FLUOROHROMATSKI OBELEŽENE KOŠTANE HISTOMORFOMETRIJE

Vladimir Malobabić (samo prezentuje)¹, David W. Dempster², Hua Zhou², Robert R. Recker³, Jacques P. Brown⁴, Christopher P. Recknor⁵, E. Michael Lewiecki⁶, Paul D. Miller⁷, Sudhaker D. Rao⁸, David L. Kendler⁹, John H. Krege¹⁰, Jahangir Alam¹⁰, Kathleen A. Taylor¹¹, Boris Janos¹², Valerie A. Ruff¹¹
¹Prezentuje u ime kompanije Eli Lilly: Eli Lilly (Suisse) S.A., Predstavništvo Beograd, VladimiraPopovića 38, 11070 Belgrade, Serbia. ²Regional Bone Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, NY, USA; ³School of Medicine, Creighton University, Omaha, NE, USA; ⁴Groupe de Rechercheen Maladies Osseuses, Laval University, Quebec City, Canada; ⁵United Osteoporosis Centers, Gainesville, GA, USA; ⁶New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque, NM, USA; ⁷Colorado Center for Bone Research, Lakewood, CO, USA; ⁸Bone & Mineral Research Laboratory, Henry Ford Health System, Detroit, MI, USA; ⁹Prohealth Clinical Research, Vancouver, British Columbia, Canada; ¹⁰Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ¹¹Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN, USA; ¹²Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario, Canada

Cilj: Proceniti efekte DMAB, antiresorptivnog leka koji deluje na kost, prema TPTD, poznatom anaboličkom leku. Promene od početka merenja (BL) u koštanim histomorfometrijskim pokazateljima su poređene sa promenama u intaktnom paratireoidnom hormonu (iPTH).

Materijal i metode: Ova studija je poredila TPTD (20 µg/dan) saDMAB (60 mg jednom) u postmenopausalnih žena sa osteoporozom. Na tašte su sakupljani markeri koštane pregradnje (BTMs) ii PTHna BL, 1, 3, i 6 meseci.Pacijenti su prošli četvorostruko fluorohromatsko obeležavanje na BL I na 3 meseca. Primarni cilj je bila promena u mineralizujućoj površini/koštanoj površini u spongioznom odeljku. Dinamički I statički histomorfometrijski pokazatelji su procenjeni.

Rezultati: U DMAB grupi, iPTH je dostigao maksimum u 1.mesecu i ostao iznad BL (Grafik). Histomorfometrijski pokazatelji koštanog formiranja u spongioznoj kosti su bili viši za TPTD nego DMAbu 3.mesecu (Tabela). Osim za stopu apozicije minerala, ovi pokazatelji su porasli saTPTD i smanjili se sa DMA bod BL do 3. meseca. Slični nalazi su primećenii u ostalim delovima kosti. TPTD je povećao BTMe u odnosu na BL: prokolagentip I N-terminalni propeptid (P1NP) sa početkom u 1. mesecu i karboksiterminalkros-linking telopeptidkolagenatipa 1 (CTx) počevši od 3. meseca. ZaDMAB, P1NP iCTxsu se snizili u odnosu na BL u svim tačkama merenja.



*** p<.001; **p<.01; * p<.05; SE=standard error
Baseline: N=35, Month 1: N=35, Month 3: N=28, Month 6: N=34.
p-values from t-test

Figure. Mean (±SE) Change from Baseline in Intact Parathyroid Hormone in Patients Treated with Denosumab

Table. Dynamic Indices of Bone Formation

	Cancellous Envelope Median (interquartile range)					
	TPTD (N=31)		DMAB (N=35)		TPTD vs DMAB p-Values	
	Baseline	Month 3	Baseline	Month 3	Baseline	Month 3
MS/BS (%)	5.22 (2.63, 7.39)	18.73 (11.13, 26.64)	4.78 (2.68, 6.19)	0.96 (0.44, 1.93)	.523	<.001
	<.001		<.001			
	0.0096 (0.0051, 0.0148)	0.0366 (0.0226, 0.0543)	0.0091 (0.0048, 0.0115)	0.0014 (0.0005, 0.0033)	.414	<.001
BFR/BS (mm ³ /mm ² /year) ^a	<.001		<.001			
	0.55 (0.48, 0.58)	0.57 (0.49, 0.59)	0.52 (0.45, 0.54)	(n=33) 0.41 (0.30, 0.48)	.043	<.001
	.311		<.001			
MAR (µm/day) ^a	.311		<.001			
Ac.f (cycle/year) ^{a,b}	na	1.41 (0.88, 2.02)	na	0.06 (0.02, 0.14)	na	<.001

Abbreviations: Ac.f = activation frequency; BFR/BS = bone formation rate/bone surface; DMAB = denosumab; MAR = mineral apposition rate; MS/BS = mineralizing surface/bone surface; N = number of samples; na = not applicable; TPTD = teriparatide
Note: p-values are from non-parametric tests (Wilcoxon Sign and Rank Sum tests).
^a Samples with single label only imputed to 0.3 µm/day; samples with no label = missing (MAR) or assigned a value of zero (BFR/BS, Ac.f)
^b Ac.f cannot be calculated at baseline

Zaključak: Ova studija je prva u kojoj je korišćen metod četvorostrukog fluorohromatskog obeležavanja da bi se uporedile promene na nivou tkiva od BL do 3. Meseca između anti-resorptivnog i anaboličkog leka. Histomorfometrijski podaci su potvrdili BTM podaci podržavaju suprotan MD ova 2 leka na remodelovanje kosti.

Izjava: Ova studija je podržana i sprovedena od strane kompanije Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA. Ovo je abstrakt koji je prezentovan na ASBMR (2015) American Society for Bone and Mineral Research – 37. Godišnji sastanak, Oktobar 9 – 12, 2015; Seattle, WA, USA.

P 13.

KORELACIJA STATUSA VITAMINA D, VREDNOSTI SPECIFIČNIH MARKERA KOŠTANOG METABOLIZMA I KOŠTANE MINERALNE GUSTINE KOD ŽENA SA POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM

Saša Milenković, Ivana Aleksić, Bojana Stamenković, Valentina Živković, Sonja Stojanović
Klinika za reumatologiju Instituta "Niška Banja"

Uvod: Vitamin D, njegovi aktivni metaboliti i analozi predstavljaju grupu jedinjenja sa brojnim funkcijama u organizmu. Primarna uloga vitamina D je u metabolizmu kalcijuma i fosfora. Danas se zna da vitamin D smanjuje fiziološku aktivnost parathormona (PTH). Poznato je i da je vitamin D koštani former. Poremećaj statusa vitamina D može se manifestovati kao nedostatak, nedovoljnost i prekomernost. Status vitamina D u organizmu određuje se merenjem nivoa 25(OH)D u serumu.

Cilj: Cilj našeg rada je bio da kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom odredimo status vitamina D i da koreliramo status vitamina D sa vrednostima specifičnih markera koštanog metabolizma i koštanom mineralnom gustinom.

Bolesnice i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 136 žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom koje nisu uzimale preparate vitamina D u cilju prevencije osteoporoze. Svim ispitanicama su određivani nivoi 25(OH)D kao i nivoi kalcijuma (Ca), fosfora (P) i alkalne fosfataze (ALP) u serumu i kalcijuma i fosfora u 24h urinu. Nivoi 25(OH)D su određivani ELISA metodom. Svim ispitanicama je određivana i koštana mineralna gustina na lumbalnoj kičmi, merena dvoenergetskom apsorpcijometrijom X zracima (DXA) na aparatu Hologic Discovery. Dobijeni podaci su statistički analizirani Pearsonovim i Spearmanovim testom korelacije i studentskim t- testom.

Rezultati: Prospektivnom studijom obuhvaćene su 136 bolesnica sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom koje su ispitivane i lečene na Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“. Prosečna starost ispitanica iznosila je $62,34 \pm 6,46$ godina, a prosečno trajanje menopauze $13,26 \pm 7,39$ godina.

Normalan status vitamina D nadjen je kod 17 ispitanica (12,5%), nedovoljnost vitamina D kod 106 ispitanica (78%) a nedostatak vitamina D kod 13 ispitanica (9,5%).

Prosečna vrednost 25(OH)D u serumu ispitanica iznosila je $45,16 \pm 15,84$ nmol/l. U grupi od 13 ispitanica sa nedostatkom vitamina D vrednost 25(OH)D je u proseku iznosila $18,98 \pm 4,68$ nmol/l, u grupi od 106 ispitanica sa nedovoljnošću vitamina D $43,29 \pm 9,26$ nmol/l i u grupi od 17 ispitanica sa normalnim statusom vitamina D prosečna vrednost 25(OH)D je iznosila $81,06 \pm 2,96$ nmol/l.

Prosečna vrednost mineralne koštane gustine (BMD u g/cm²) je kod ispitanica sa nedostatkom vitamina D bila najniža i iznosila je $0,704 \pm 0,056$ g/cm², kod žena sa nedovoljnošću vitamina D iznosila je $0,726 \pm 0,052$ g/cm², a u grupi ispitanica sa normalnim statusom vitamina D vrednost BMD je bila najviša i iznosila je $0,731 \pm 0,028$ g/cm², ali ANOVA i Danetov test nisu pokazali postojanje značajnih razlika između ovih vrednosti. Univarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da je nivo 25(OH)D faktor čije su vrednosti značajno povezane sa vrednostima BMD. Vrednost 25(OH)D viša za 1 nmol/l povezana je sa značajno višom vrednošću BMD i to za $0,001$ g/cm² (95%IP: 0,0002 do 0,002 g/cm²; $p < 0,01$)

I multivarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da je nivo 25(OH)D faktor čije su vrednosti značajno povezane sa vrednostima BMD. Pokazano je da je viša vrednost 25(OH)D za 1 nmol/l povezana za višom vrednošću BMD za 0,0005 g/cm² (p<0,05)

Vrednost T-scora je kod ispitanica sa nedostatkom vitamina D bila najniža i u proseku je iznosila -3,12±0,48, kod žena sa nedovoljnošću vitamina D iznosila je -2,96±0,44, a u grupi ispitanica sa normalnim statusom vitamina D -2,89±0,28 ali ANOVA i Danetov test nisu pokazali da su razlike između ovih vrednosti statistički značajne. Univarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da je nivo 25(OH)D faktor čije su vrednosti značajno povezane sa vrednostima T-scora. Vrednost 25(OH)D viša za 1 nmol/l je povezana sa višom vrednošću T-scora za 0,008 (95%IP: 0,003 do 0,012; p<0,01) I multivarijantna linearna regresiona analiza je potvrdila da je nivo 25(OH)D faktor čije su vrednosti značajno povezane sa vrednostima T-scora. Pokazano je da je viša vrednost 25(OH)D za 1 nmol/l povezana sa višom vrednošću T-scora za 0,006 (p<0,05). Vrednost osteokalcina je kod ispitanica sa nedostatkom vitamina D u proseku iznosila 31,87±3,45 ng/ml. Kod žena sa nedovoljnošću vitamina D prosečan nivo osteokalcina je bio gotovo istovetan kao i kod ispitanica sa nedostatkom iznosio je 32,70±5,26 ng/ml, a u grupi ispitanica sa normalnim statusom vitamina D vrednost osteokalcina je bila najniža i iznosila je 24,16±5,06 ng/ml. ANOVA i Danetov test su pokazali statistički značajnu razliku između ovih vrednosti (I,II vs. III: p<0,01). Univarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da je vrednost 25(OH)D viša za 1 nmol/l povezana sa nižom vrednošću osteokalcina za 0,111 ng/ml (95%IP: 0,054 do 0,169 ng/mL; p<0,001) I multivarijantna linearna regresiona analiza je kao faktor koji značajno utiče na nivo osteokalcina izdvojila vrednost 25(OH)D. Viša vrednost 25(OH)D za 1 nmol/l je povezana sa nižom vrednošću osteokalcina za 0,144 ng/ml (95%IP: 0,088 do 0,200 ng/mL; p<0,001). Prosečna vrednost β-CrossLaps-a je kod ispitanica sa nedostatkom vitamina D iznosila 1,110±0,52 ng/ml, kod žena sa nedovoljnošću vitamina D je bila niža i iznosila je 0,810±0,28 ng/ml, a u grupi ispitanica sa normalnim statusom vitamina D je bila najniža i iznosila je 0,790±0,29 ng/ml ali ANOVA i Danetov test nisu pokazali postojanje značajnih razlika između ovih vrednosti. Univarijantna i multivarijantna linearna regresiona analiza nisu potvrdile da su vrednosti 25(OH)D bile značajno povezane sa vrednostima β-CrossLaps-a.

Zaključak: Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci: 1. Prevalenca nedovoljnosti i nedostatka vitamina D kod postmenopauzalnih žena sa novodijagnostikovanom osteoporozom je visoka; 2. Pozitivna je korelacija statusa vitamina D sa mineralnom koštanom gustinom (BMD u g/cm²) i T-skorom; 3. Negativna je korelacija statusa vitamina D sa vrednostima specifičnih biohemijskih markera koštanog metabolizma.

P 14.

TERAPIJSKI EFEKAT IBANDRONSKE KISELINE U LEČENJU OSTEOPOROZE

-prikaz slučaja

Zlatica Petković-Mirković¹, Jana Mirković², Gorica Janković³, Tatjana Novaković¹, Srbislava Milinić¹, Maks Fajertag⁴

¹Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna klinika, Kosovska Mitrovica

²Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

³Opšta bolnica Sveti Luka, Smederevo

⁴Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

Uvod: Osteoporoza je sistemska metabolička bolest kostiju koju karakteriše reducirana gustina kostiju sa strukturalnim oštećenjima, dovodeći do povećane fragilnosti kostiju i povećanog rizika za nastanak preloma. Ibandronska kiselina je potentan bifosfonatski lek, koji se koristi za prevenciju i lečenje osteoporoze. Ibandronska kiselina dovodi do postepenog dobijanja koštane mase i smanjene

incidence fraktura posredstvom redukcije povećanog remodelovanja kosti ka premenopauzalnim nivoima kod žena u postmenopauzi.

Cilj ovog rada je procena terapijskog efekta ibandronske kiseline u lečenju osteoporoze, praćenjem mineralne koštane gustine

Materijal i metode: Dijagnoza osteoporoze postavljena je osteodenzitometrijskim pregledom, metodom dvostruke apsorpcijometrije X-zraka, na aparatu Hologic Discovery. Lek Alvodronik je primenjivan jednom mesečno, peroralno u dozi od 150 mg.

Rezultati: Bolesnica M.R. rođena 1944. godine u menopauzi je od svoje 52-e godine. Novembra 2013. godine postavljena je dijagnoza osteoporoze, vrednost T-scor: -4,1 na lumbalnoj kičmi, na kuku T-scor: -2,5, vrednost kalcijuma u serumu: 2,45mmol/l. Lečenje je započeto ibandronskom kiselinom (Alvodronik 150 mg, po režimu 1 tableta mesečno). Nakon 12 meseci terapija je dala zadovoljavajući rezultat, vrednost T-skora na kičmi iznosila je: -3,0 a na kuku: -2,7. Vrednost kalcijuma u serumu iznosila je 2,49mmol/l, vrednost vitamina D (25 OH D) u serumu: 49,70 ng/ml. Nakon 18 meseci, mart 2016-e godine, sa istom terapijom T-skor na kičmi iznosi: -2,8 a na kuku: -2,6. Vrednost vitamina D (25 OH D) u serumu: 40,14 ng/ml. Terapija je nastavljena.

Zaključak: Tokom višegodišnje primene ibandronske kiseline, naši rezultati potvrđuju značajan pozitivan terapijski efekat na mineralnu gustinu kosti, uz dobru bezbednost i komfornost primenjene terapije.

P 15.

ANALIZA OSTEODENZITOMETRIJSKOG NALAZA NA KIČMENOM STUBU KOD PACIJENATA SA OSTEOPOROTIČNIM PRELOMIMA

Zoran Grujić¹, Tatjana Tomić¹, Ljiljana Ercegovičević¹, Aleksandar Jovanovski²

¹Specijalna bolnica za rehabilitaciju, Banja Koviljača, Srbija; ²Opšta bolnica, Šabac, Srbija

Uvod: Jedina pouzdana metoda za procenu rizika od nastanka frakture je osteodenzitometrija aksijalnog skeleta odnosno merenje mineralne koštane gustine na kičmenom stubu i kuku.

Cilj rada: Proučiti i analizirati najvažnije karakteristike osteodenzitometrijskog nalaza dobijenog merenjem mineralne koštane gustine na telima pršljenova slabinske kičme kod pacijenata sa zadobijenim prelomima osteoporotične etilogije i otkriti njihovu eventualnu korelaciju.

Materijal i metode: Studijom je praćeno 1499 pacijenata, oba pola, različite životne dobi. Merenje mineralne koštane gustine je vršeno aparatom Lunar DPX na 1.- 4. slabinskom pršljenu.

Analizirane su vrednosti BMD (apsolutne, izražene u gr./cm² i odstupanja od normalnih vrednosti izražena u procentima), vrednosti T scora i Z- scora na slabinskoj kičmi i vrednosti FRAX indexa (Major fracture).

Informacije o prelomima i demografski podaci su dobijene anamnezom, merenja telesne visine i težine su vršena standardnim metodama.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni Hi- kvadrat testom, t- testom i ROC analizom.

Rezultati: Prosečna životna dob ispitanika je bila 63,72 god.

Njih 235 je dalo podatak da su imali prelome zadobijene na malu mehaničku silu, 33 ispitanika je imalo kompresivni prelom kičmenog pršljena a 45 je zadobilo dva i više preloma.

Na osnovu vrednosti T-scor L1- L4 pršljena kod ispitanika sa osteoporozom njih 23, 8% su imali prelom a kod ispitanika sa urednim nalazom 11, 1% (X²=24,281; p

Prosečna vrednost Z- scor kod ispitanika sa prelomima bila je -0,545 SD a bez preloma -0,308 SD (p sa kompresivnim prelomima kičmenih pršljenova njih 17,6% je imalo značajno smanjenje visine (X²=5,554; p=0,018).

Zaključak: Osteodenzitometrijski nalaz dobijen merenjem koštane mase na pršljenovima slabinske kičme je vrlo pouzdan za procenu čvrstine celokupnog koštanog sistema i sa velikom sigurnošću može poslužiti u predikciji osteoporotičnih preloma jer u velikoj meri korelira sa njihovom učestalošću. Kao pouzdana dijagnostička metoda značajno će doprineti i adekvatnom načinu lečenja osteoporoze.

P 16.

EFIKASNOST BISFOSFONATA U LEČENJU POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE KOD BOLESNICA SA RAZLIČITIM TRAJANJEM MENOPAUZE I RAZLIČITIM STATUSOM VITAMINA D

I. Aleksić¹, B. Stamenković^{1,2}, S. Milenković¹, M. Deljanin Ilić^{1,2}, S. Stojanović^{1,2}, J. Nedović^{1,2}, V. Živković^{1,2}

¹Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Postmenopauzalna osteoporoza je najčešći oblik osteoporoze. Terapija izbora u lečenju postmenopauzalne osteoporoze su bisfosfonati. Efekat bisfosfonatne terapije (povećanje vrednosti mineralne koštane gustine) je značajno bolji kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom i normalnim statusom vitamina D u odnosu na postmenopauzalne žene sa osteoporozom i nedostatkom vitamina D. Ključni faktor u patogenezi postmenopauzalne osteoporoze je nedostatak estrogena. Osteoklastogenezi doprinosi i povećanje lučenja parathormona u menopauzi.

Cilj rada: Utvrditi korelaciju statusa Vitamina D i dužine trajanja menopauze kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. Ispitati efikasnost bisfosfonatne terapije kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom i različitom dužinom trajanja menopauze.

Bolesnici i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 126 postmenopauzalnih žena sa osteoporozom koje prethodno nisu uzimale preparate vitamina D. Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za reumatologiju Instituta „Niška Banja“. Prema dužini trajanja menopauze ispitanice su bile podeljene u 3 grupe. Prvu grupu činile su ispitanice sa trajanjem menopauze do 5 godina (42 ispitanice), drugu grupu od 6 do 10 godina (38 ispitanica) i treću grupu ispitanice sa trajanjem menopauze 11 i više godina (46 ispitanica).

Svim ispitanicama je određivan nivo 25(OH)D u serumu ELISA metodom. Svim ispitanicama je određivana mineralna koštana gustina na lumbalnoj kičmi, DXA metodom na aparatu Hologic Discovery i to pre i nakon godinu dana primene terapije bisfosfonatima (Alendronat 70mg nedeljno) i Vitaminom D 800 IU dnevno.

Rezultati: Prosečna vrednost 25(OH)D je bila najveća kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina i iznosila je $52,61 \pm 12,15$ nmol/L, zatim kod žena čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina ($46,27 \pm 17,12$ nmol/L), a najmanja kod ispitanica čija je menopauza trajala 11 i više godina ($39,54 \pm 15,48$ nmol/L). ANOVA i Danetov test su pokazali da je prosečna vrednost 25(OH)D kod ispitanica sa trajanjem menopauze do 5 godina bila statistički značajno veća u odnosu na ispitanice sa trajanjem menopauze preko 11 godina ($p < 0,01$), dok nije bilo statistički značajne razlike u poredjenju sa grupom čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina. Prosečna vrednost T-scora i BMD na lumbalnoj kičmi je bila najveća kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina i iznosila je $-2,79 \pm 0,29$ ($0,728 \pm 0,031$ g/cm²), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina: $-2,96 \pm 0,47$ ($0,720 \pm 0,061$ g/cm²), a najmanja kod žena sa menopauzom od 11 i više godina: $-3,11 \pm 0,48$ ($0,701 \pm 0,058$ g/cm²). Prosečna vrednost T-scora i BMD je i nakon 12 meseci terapije bila najveća kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina i iznosila je $-2,49 \pm 0,32$ ($0,771 \pm 0,038$ g/cm²), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina: $-2,69 \pm 0,59$ ($0,758 \pm 0,062$ g/cm²), a

najmanja kod žena sa menopauzom od 11 i više godina: $-2,86 \pm 0,49$ ($0,732 \pm 0,052$ g/cm²). Vrednosti T-scora su tokom terapije najviše porasle kod ispitanica sa najkraćom dužinom menopauze – do 5 godina ($0,30 \pm 0,18$), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina ($0,27 \pm 0,19$), a najmanje kod žena sa menopauzom od 11 i više godina ($0,25 \pm 0,22$), ali ANOVA i Danetov test nisu ukazali na statistički značajnu razliku u porastu koštane gustine među grupama nakon terapije. Vrednosti BMD su takodje tokom terapije najviše porasle kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina ($0,043 \pm 0,023$ g/cm²), zatim kod ispitanica čija je menopauza trajala od 6 do 10 godina ($0,038 \pm 0,026$ g/cm²), a najmanje kod žena čija je menopauza bila najduža - 11 i više godina ($0,031 \pm 0,024$ g/cm²), ali bez statistički značajne razlike među grupama.

Zaključak: Prosečna vrednost 25(OH)D je bila statistički značajno veća kod ispitanica čija je menopauza trajala do 5 godina u odnosu na ispitanice sa trajanjem menopauze preko 11 godina. Porast mineralne koštane gustine nakon 12 meseci terapije bisfosfonatima bio je statistički značajan u sve tri poredjene grupe, ali bez statistički značajne razlike u međugrupnom poredjenju. Efekat bisfosfonatne terapije (povećanje mineralne koštane gustine) je bio najveći kod ispitanica sa dužinom trajanja menopauze do 5 godina, ali bez statističke značajnosti u poredjenju sa ispitanicama sa dužim trajanjem menopauze.

P 17.

ATIPičAN DRESS SINDROM IZAZVAN LAMOTRIGINOM

Ivan Jeremić¹, Milica Basarić¹, Predrag Ostojić^{1,2}, Dragana Petrović¹

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

Uvod: Lekom izazvana eozinofilija sa sistemskim simptomima (Drug reaction eosinophilia with systemic symptoms, DRESS syndrome) predstavlja po život opasan, kasni tip preosetljivosti na lekove. Najčešće aromatični antiepileptici dovode do ove sistemske preosetljivosti od 3 nedelje do 3 meseca nakon početka primene. Među uzročnicima se može naći i veliki broj lekova koji se koriste u reumatologiji: alopurinol, sulfasalazin, hidroksihlorokvin, stroncijum-ranelat, razni nesteroidni antiinflamatorni lekovi. Najvažnija klinička obeležja DRESS sindroma čine: ekstenzivan mukokutani raš, febrilnost, limfadenopatija, hepatitis, hematološke abnormalnosti i zahvatanje ostalih unutrašnjih organa (bubrezi, pluća, srce, pankreas). Dijagnostički problem leži u čestom atipičnom ispoljavanju sindroma, kao i u odsustvu konsenzusa oko najboljih dijagnostičkih kriterijuma (najčešće se koriste SCAR-J i RegiSCAR kriterijumi). Obzirom na mortalitet koji se procenjuje na 10-20%, rano prepoznavanje, isključivanje kompromitujućeg leka i pravilna terapija je od najvećeg značaja.

Prikaz bolesnika: Kod bolesnice, stare 55 godina, dijagnoza osteoporoze je postavljena 2015. godine. Početkom 2016. godine dobila je epilepsiju koja je najpre lečena samo valproinskom kiselinom. Sredinom februara 2016. uveden je i lamotrigin. 29. marta, 12 časova nakon dobijene intravenske injekcije ibandronata, javile su se opsežne kožne promene lica, trupa i ekstremiteta po tipu toksoalergijskog raša. Promene su od strane dermatologa inicijalno lečene kao akutna alergijska reakcija na ibandronat. Nakon trodnevne parenteralne terapije glikokortikoidom i antihistaminikom nije došlo do njihovog povlačenja, te je hospitalizovana u Institutu za reumatologiju u Beogradu, gde se inače od 2015. leči zbog bolesti preklapanja sistemske skleroze i reumatoidnog artritisa. Na osnovu anamneze i kliničkog pregleda, posumnjano je na DRESS sindrom izazvan lamotriginom. Febrilnost uz abnormalnosti krvne slike (limfopenija, trombocitopenija), a u odsustvu eozinofilije (moguće posledica prethodne upotrebe glikokortikoida) neki su od elemenata, još uvek kontraverznih, dijagnostičkih kriterijuma za DRESS sindrom. Lamotrigin je hitno obustavljen iz terapije, a lečena je najpre visokim dozama glikokortikoida uz postepeno smanjivanje doze. Usporeno povlačenje kožnih promena, čija je blaga rezolucija konstatovana nakon mesec dana, još jedno je od kliničkih obeležja DRESS sindroma.

Zaključak: Primer naše bolesnice pokazuje izazove i teškoće u prepoznavanju i pravilnom lečenju potencijalno po život opasne reakcije preosetljivosti na lekove. U ovom slučaju puna klinička slika DRESS sindroma bila je maskirana prethodnom upotrebom glikokortikoida.

P 18.

RANO OTKRIVANJE OSTEOPOROZE - DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

Zlatica Mirković¹, Jana Mirković², Tatjana Novaković¹, Srbislava Milinić¹, Biljana Kostić-Inić¹, Gorica Janković, Tamara Fajertag³,

¹Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna klinika, Kosovska Mitrovica

²Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica;

³Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica;⁴ Opšta bolnica Sveti Luka, Smederevo

Uvod: Rana dijagnoza osteoporoze moguća je samo merenjem koštane gustine. Preporučuju se metodi bazirani na nisko energetsom X zračenju (Dvostruko energetska X zračna absorpcijometrija - DEXA), koji mere koštanu gustinu na telima kičmenih pršljenova i vratu femura. Dobijeni rezultati se upoređuju sa vrednostima koštane gustine zdrave osobe starosti 20-40 god. (maksimalne vrednosti, T skor). Pri odlučivanju o lečenju, dobijene vrednosti bolesnika se upoređuju i sa vrednostima koštane gustine osoba iste starosne dobi (Z skor). Vrednosti značajne za osteoporozu su kada je koštana gustina manja od 2,5 SD od maksimalnih vrednosti (T skor), tj. kada je osoba izgubila oko 25 % koštane mase. Smanjenje koštane gustine je nezavistan faktor rizika za frakturu.

Rendgenogram kosti, osim u slučaju preloma, nije dovoljno osetljiva metoda jer se gubitak koštane mase zapaža kada dostigne 30 do 50%. Biohemijske pretrage koje ukazuju na promene u koštanom metabolizmu, važne su ne samo u dijagnozi već i u predviđanju rizika od budućih fraktura.

Cilj rada: S obzirom da osteoporozu u početku ne daje simptome i znake, cilj našeg rada je sagledavanje značaja osteodenzitometrije u ranom otkrivanju osteoporoze.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 85 pacijenata, od kojih je bilo 77 pacijenta ženskog pola (starosne dobi 38-76 godina) i 8 muškaraca (starosne dobi od 60-75 godina), svi su podvrgnuti dvostrukoj rendgenskoj absorpcijometriji-DXA.

Rezultati: Od 77 pacijentkinja koje su upućene na DEXA, kod 58 (75,32%), vrednost T scorea iznosila je -2,5 SD uz postojanje rizikofaktora, dok je kod 19 pacijentkinja (24,68%) vrednost T scorea bila iznad 2,5 SD. Svi pacijenti muškog pola imali su uredan osteodenzitometrijski nalaz. Kod osoba sa faktorima rizika za frakturu (radi praćenja nalaza), pregled je radjen na istom aparatu u razmaku od 1 godine. Kod većine ispitanika rendgenogram kostiju pokazivao je degenerativne promene.

Zaključak: Našim istraživanjem, dobijeni rezultati ukazuju da je osteoporozu češća kod osoba ženskog pola. U cilju ranog otkrivanja osteoporoze, kako bi sprečili nepovoljan tok i nastanak fraktura potrebno je identifikovati osobe, posebno žene u visokom riziku za frakturu i odgovarajućim terapijskim postupcima sprečiti frakturu čime se mogu smanjiti velike zdravstvene, socijalne i ekonomske posledice.

P 19.**PRIKAZ SLUČAJA BOLESNIKA SA POLIARTIKULARNOM FORMOM URIČKOG ARTRITISA**

*Snežana Baltić, Milica Basarić,
Institut za reumatologiju, Beograd*

Bolesnik se prvi put javlja na ambulantni pregled na Institut za reumatologiju 19.03.2016. od strane nadležnog lekara u Pribojskoj banji postavljena je dijagnozaseronegativnog reumatoidnog artritisa (RA) u julu mesecu 2011, a na osnovu simetričnih artritisa malih zglobova šaka, radiokarpalnih (RC) zglobova, skočnih zglobova, zglobova kolena, negativnih imunoloških analiza.

Započeto je lečenje Sulfasalazinom (SSZ) u dozi od 2 gr dnevno. Zbog perforacije ulkusa terapija obustavljena. Pri pregledu objektivno artritis proksimalni interfalangealni zglobovi (PIP) 3 obostrano, metakarpoflangealni (MCP) 2,3,5 obostrano, levog RC zgloba, oba zgloba kolena, oba skočna zgloba. Donete laboratorijske analize: SE 30, Le 10,8, Er 4,53, Hgb 129, Tr 265, glukoza 5,48, urea 4,3, kreatinin 85, AST 24, ALT 26, GGT 132. Uzeta krv za imunološke analize, kao i nalog za RTG šaka i stopala. Od terapije dobio: Paracetamol tbl. a 500 mg 4x1, Controloc tbl. 40 mg 2x1, Diprophos I amp. i.m. Kontrola zakazana za 02.04.2012.

Kontrola 02.04.2012: Imunološke analize: RF neg., ACPA 0,1, ANA 1:40. Klinički nalaz nepromenjen. Započeto lečenje Methotrexate tbl. 10 mg 1xnedeljno, Paracetamol tbl. a 500 mg 4x1, Controloc tbl. a 40 2x1.

Kontrola 28.05.2012: Klinički nalaz bez promena, prisutni aktivni artritis malih zglobova šaka, RC zgloba, skočnih zgloba, kolena. Laboratorijske analize: SE 39, Le 8,5, Er 4,08, Hgb 115, Tr 296., urea 3,5, kreatinin 87,6, AST 22, ALT 17, LDH 417, GGT 70,8. Povećana doza MTX na 15 mg 1xnedeljno. Sledeća kontrola zakazana za 10.09.2012

Kontrola 10.09.2016: Klinički nalaz: artritis PIP 3 obostrano, artritis otok desnog lakta, tumefakcija koja liči na reumatoidni nodulus na ekstenzornoj strani leve podlaktice. Artritis oba skočna zgloba, palpatorna osetljivost većine metatarzofalangealnih (MTP) zglobova, oba kolena. Laboratorijske analize: SE 19, Le 7, Er 4,37 Hgb 126, Tr 305, urea 3,8, kreatinin 88, AST 35, ALT 33, LDH 383, GGT 178. Terapija: MTX 15 mg, Paracetamol tbl. a 500 mg 4x1, Controloc tbl. a 40 mg 1x1. Sledeća kontrola zakazana 03.12.2013

Kontrola 03.12.2016: Klinički nalaz bez promena u odnosu na predhodni. Laboratorijske analize: urea 3,3, kreatinin 82,7, AST 29,5, ALT 43,2, *trigliceridi 7,45, holesterol 6,29*, LDH 322,3, SE 26, Le 8,2, Hgb 133, Tr 496. U terapiju je pored već postojeće uveden i Resochin tbl. a 250 mg 1x1. Bolesniku savetovana hospitalizacija koju je odbio iz ličih razloga.

Kontrola 04.02.2013: Klinički: i daje prisutni aktivni artritis, bez poboljšanja u odnosu na predhodnu kontrolu. Laboratorijske analize: SE 26, Le 7,9, Er 4,41, Tr 362, glukoza 6,64, urea 2,8, kreatinin 82,9. Doza MTX povećana na 17,5 mg/nedeljno. Ponovo predložena hospitalizacija koju je bolesnik odbio. Bolesnik se neredovno javljao na kontrolne preglede u periodu 04.02.2013-30.03.2015. Tada od strane nadležnog lekara upućen na bolničko lečenje. Klinički nalaz na prijemu: artritis PIP 2,3 obostrano, MCP 2,3,5 obostrano, oba RC zgloba, desnog zgloba lakta, oba skočna zgloba, oba kolena. Laboratorijske analize: glukoza 5,67 urea 2,96, *mokraćna kiselina 610* (po prvi put rađena od početka bolesti), ALP 7, AST 20, ALT 17, CRP 65,5, SE 44, Le 11, r 3,96, Tr 338, Urin: b.o.

EHO pregled abdomena: Jetra normalne veličine i strukture, u desnom lobusu hemangiom promera oko 15mm. Žučna kesica normalne debljine zida, bez stranog sadržaja. Ne vide se znaci dilatacije eksta i intrahepatičnih žučnih puteva. Pankreas normalne veličine i strukture. Magistralni krvni sudovi b.o. Ne vide se znaci uvećanja retroperitonealnih limfnih žlezda. Nadbubrežne lože slobodne. Bubrezi normalne veličine, očuvanog parenhima, bez znakova kalkuloze i staze. Slezina normalne veličine i strukture, bez vidljivih fokalnih lezija.

EHO pregled šaka : U oba RC zgl, većine MCP i svim PIP zglobovima se uočava se anehogeni sadržaj sa hipertrofisanom sinovijom i pozitivnim PD signalom različitog stepena. Takođe se u predelu MCP zglobova 2 i 3 obostrano i PIP 2,3 zglobova obostrano uočava znak “duple konture” hrskavice.

EHO pregled kolena: U predelu gornjeg recesusa desno uočava se manji anehogeni sadržaj, koji je danas punktiran i dobijeno oko 20ml sinovijalne tečnosti koja je data na analizu.

EHO pregled stopala: U predelu skoro svih MTP zglobova i TC zgloba desno uočava se anehogeni sadržaj sa hipertrofisanom sinovijom i pozitivnim PD signalom različitog stepena, dok se na MTP 1 i 2 zgloba obostrano uočava i znak “duple konture” hrskavice. Danas je punktiran desni skočni zglob i data je intraartikularno I amp. Diprophos-a u isto.

Na osnovu kliničke slike, pristiglih rezultata laboratorijskih analiza, kao i na osnovu EHO nalaza pre svega zglobova, zaključeno je da bolesnik nema seronegativni RA, već poliartikularni oblik uričkog artritisa. Odlučeno je da se iz terapije izbací MTX kao i Resochin. Započeto je lečenje Alopurinol u početnoj dozi od 100 mg uz lek Aroxia u dozi od 90 mg dnevno uz Controloc tbl.a 40 mg 2x1. Sprovedena fizikalna terapija uz dobar terapijski odgovor. Kontrola zakazana za meseca dana nakon hospitalizacije

Kontrolni pregled 11.06.2015: Subjektivno bolesnik znatno bolje, povremeno ima bolove u malim zglobovima šaka i kolena.. klinički pregled: diskretan artritis MCP 2,3,4,5 bostrano, oba RC zgloba, oba skočna zgloba. Laboratorijske analize: SE 44, *mokraćna kis* 548, AST 33, ALT 28, LDH 354, CRP 12,9, L 6,6, Er 4,09, Hgb 117, Tr 407. Terapija: povećana doza Alopurinola na 2x100 mg, Arcoxia tbl. a 90 mg 1x1, Pronison tbl. 10 mg/dan do kontrole, Controloc tbl. a 40 mg 2x1.

Kontrolni pregled 13.08.2015: Subjektivno bolesnik znatno bolje. Klinički nalaz: diskretan artritis PIP 2 levo, PIP 3 desno, MCP 2,3,5 desno, oba RC zgloba. Laboratorijske analize: SE 9, Le 8,3, Er 4,53, Hg 134, Tr 300, urea 6,3, *mokraćna kis* 516,6, kreatinin 100, AS 56, ALT 53, LDH 278, CK 92. Terapija: povećana doza Alopurinola na 3x100 mg, Arcoxia tbl. a 90 mg 1x1, Pronison tbl. 5 mg do kontrole, Controloc tbl. a 40 mg 2x1. Kontrola zakazana za 08.10.2015

Kontrola 11.02.2016: Subjektivno bez tegoba. Klinički: nema perifernih artritisa. Laboratorijske analize: SE 10, CRP, 1,2, Le 6,8, Er 4,45, Hgb 144, Tr 289, *mokraćna kis* 552,, AST 12, ALT 15, Ldh 222, glukoza 9,9. Terapija: Alopurinol tbl. a 100 mg 2x2, Arcoxia tbl. a 60 mg 1x1, Controloc tbl. a 40 mg 2x1. Savetovana konsultacija endokrinologa radi regulacije glikemije. Kontrola za 4 meseca na koju se bolesnik nije pojavio

Zaključak: Iako nije uobičajeno da se urički artritis javi u poliartikularnom obliku, potrebno je uzeti u obzir i ovu opciju u obzir, naročito ako se desi da ne dođe do adekvatnog odgovora na primenu LBMT kao što je bio slučaj kod našeg bolesnika. Potrebno je pored standardne biohemijske obrade kod bolesnika sa akutnim poliartritisom odrediti i nivo mokraćne kiseline, što nije bio slučaj kod našeg bolesnika.

P 19.a

OD REITEROVOG SINDROMA DO SERONEGATIVNOG REUMATOIDNOG ARTRITISA SA AMILOIDOZOM - prikaz slučaja*Branko Barać**Institut za reumatologiju, Beograd*

Amiloidoza predstavlja heterogenu grupu bolesti koja se karakteriše poremećajem ekstracelularnih proteina i nastajanjem nesolubilnih fibrila, što dovodi do narušavanja strukture i funkcije tkiva. (1,2). Sistemska amiloidoza može biti stečena, "immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis", ili nasledna najčešće vezana za modifikaciju transtiretin gena (mutacija ATTR). Obe vrste amiloidoze spadaju u multisistemske bolesti sa zahvatanjem srca i bubrega u AL, dok kod ATTR najčešće su pogođeni srce, nervni sistem uz gastrointestinalne simptome, dijareju i gubitak u telesnoj težini (3).

Radi se o M N, dvadesetšestogodišnjem muškarcu iz Leskovca, koji je 2009. godine lečen u IR pod dijagnozom reaktivnog artritisa kome je prethodila infekcija hlamidijom uz očne i genitalne manifestacije na početku bolesti. Februara 2015. godine nakon ponovne infekciju hlamidijom i AB terapije, razvio je dijaroični sindrom. Na CT-u abdomena viđena retroperitonealna limfadenopatija. Po prijemu u IR tokom jula 2015. god postavljena dijagnoza seronegativnog erozivnog poliartritisa, sa zahvatanjem zglobova kolena skočnih zglobova kao i pojedinih MTF uz erozivne promene na MTF 5 levog stopala (UZ i NMR potvrđenog). Započeta je Sulfasalazinom u dozi 3gr/dnevno, doza postepeno povećana zbog ranije patološkog hepatograma. U prvom aktu se odustalo od Methotrexata zbog planiranog praćenja hematologa u pravcu limfoproliferativne bolesti. Sprovedena je kompletna hematološka obrada (biopsija kostne srži, revizija kalupa ranije biopsije ingvinalne lgl., PET scan, UZ vrata, aksila i ingvinuma, nakon čega je od strane hematologa isključeno postojanje limfoproliferativnog oboljenja, postavljena sumnja na Castelmanovu bolest. Oktobra 2015. god započeta terapija MTX-om do max doze od 25 mg uz isključivanje Sulfasalazina iz terapije i uz terapiju Pronisonom. Na ordiniranu terapiju na kontrolnom MSCT dolazi do postepenog samnjivanja lgl. uz dobar klinički odgovor u smislu poliartritisa, ali uz održavanje zapaljenskog sindroma uz normalan hepatogram i nalaz u sedimentu i u 24h urinu. S obzirom na pojavu ponovnih gastričnih tegoba u smislu kašatih i prolivastih stolica, bolesnik je 18.02.2016. upućen u KBC Zvezdara radi kompletnih ispitivanja i isključivanja IBD. Uz pozitivan zapaljenski sindrom koji se održava u sedimentu urina dokazana po rvi put proteinurija. Biuret 4.5 g/24h ponovljena vrednost 11.5g/24h. Urađeno kompletno gatsroenterološko ispitivanje, gde je nakon HP nalaza dokazana amiloidoza sa zahvatanjem želuca, tankog i debelog creva. Na UZ srca viđene promene teksture zidova leve komore u celini uz sliku restriktivnog dijastolnog protoka koje ide u prilog amiloidoze. Ordinirana pulsna terapija Metilprednizolonom uz uvođenje Colchicina u terapiju 0.5 mg 2x1 dnevno. S obzirom na progresivnu amiloidozu uz nefrotski sindrom, početne promene na srcu, sumnju na Castelmanovu bolest, iz vitalnih indikacija bolesnik je 07.03. 2016. predstavljen konzilijumu za biološku terapiju IR, a zatim i Republičkoj komisiji RFZZO za biološku terapiju u cilju odobravanja biološke terapije, Actemra (Tocilizumabom), koji je komisija dana 08.03.2016. odobrila. U periodu mart-jul 2016. godine primio 5 doza biološke terapije Tocilizumaba prema protokolu za RA. Kako se nakon ordinirane terapije i pored smanjenj nivoa amiloida u serumu (108..24.2 mg/l) održava proteinurija nefroetskog ranaga sa vrednostima do 9 g/24h, uz izostanak potpunog odgovora u smislu održavanja artritisa perifernih zglobova a uzimajući u obzir progresivni karakter amiloidoze koja je pored gastrointestinalnog trakta, zahvatila srce i bubrege, iz vitalnih indikacija kod bolesnika je predložena promena biološke terapije, prekid lečenja Tocilizumabom i uvođenje terapije Anakinrom (Kineret). Kako navedeni biološki lek nije registrovan u našoj zemlji zahtevano je mišljenje RFZZO o mogućnosti nabavke navedenog leka i lečenja pacijenta na teret RFZZO.

Literatura

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003; 349(6):583-96
2. Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6(10):608-17
3. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med. 1997;337 (13):898-909.

P 20.

ASIMPTOMATSKA HIPERURIKEMIJA KOD PACIJENATA KOJI SU NA KARDIOVASKULARNOJ REHABILITACIJI NAKON KORONARNIH DOGAĐAJA

I. Tasic¹, S. Kostic², V. Skakic², J. Cvetkovic², A. Djordjevic³, M. Karadzic², M. Rihter², M. Nikolic², D. Djordjevic¹, S. Andonov², D. Tasic⁴ -

¹Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Institut za lečenje i rehabilitaciju, Niš, Srbija

²Institut za lečenje i rehabilitaciju, Niška Banja, Srbija

³Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

⁴American University, Washington, United States of America.

Cilj: Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi prevalenciju hiperurikemije u koronarnih bolesnika koji su primljeni na kardiovaskularnu rehabilitaciju 3 meseca nakon koronarnog događaja (infarkt miokarda, revaskularizacija - bajpas ili perkutana koronarna intervencija (PCI)) i njene povezanost sa ozbiljnošću koronarne bolesti, srčane funkcije, funkcionalnog kapaciteta i faktora rizika za koronarnu bolest.

Metod: Ova studija je sprovedena u Institutu za lečenje i rehabilitaciju, od januara do decembra 2015. godine, a obuhvatila je 505 uzastopnih kardiovaskularnih pacijenata, uključujući i 385 muškaraca i 120 žena u dobi od $60,9 \pm 9,6$ godina, sa indeksom srednje telesne mase (BMI) $28,0 \pm 3,7$ kg / m², koji su primljeni na specijalizovanu kardiovaskularnu rehabilitaciju u roku od 3 meseca nakon akutnog infarkta miokarda (AMI) bez revaskularizacije (32,6%), elektivne ili hitne bajpas operacije (CABG) (35,3%), elektivne ili hitne perkutane transluminalne koronarne angioplastike (PTCA) (32,1%). Srednja vrednost mokraćne kiseline u serumu bila je $345,5 \pm 100,3$ µmol/l; 115 (22,8%) je imalo hiperurikemiju, koja je definisana kao > 360 µmol/l / l za žene i > 420 µmol/l / l za muškarce.

Rezultati: Pacijenti sa asimptomatskom hiperurikemijom imali su značajno veći prosečan broj faktora rizika ($2,9 \pm 1,1$ vs. $2,5 \pm 1$; $p < 0,01$), niži HDL holesterol (1 vs $1,1 \pm 0,4 \pm 0,4$; $p < 0,01$), porast triglicerida ($2,4 \pm 1,6$ vs. $1,8 \pm 1,2$; $p < 0,005$), nižu ejakcionu frakciju (EF) ($46,9 \pm 10,8$ vs. $51,1 \pm 10,5$; $p < 0,005$) i porast kreatinina ($107,9 \pm 46$ vs. $23 \pm 89,2$; $p < 0,001$). Pacijenti sa hiperurikemijom imali su veći procenat trosudovne koronarne bolesti CAD $> 70\%$ (35,7% u odnosu na 31%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. 429 pacijenata je podvrgnuto testu fizičkog opterećenja, kod 34 je test bio pozitivan na ishemiju, 32,3% bolesnika kod kojih je test bio pozitivan imali su asimptomatsku hiperurikemiju nasuprot 24,3% onih kod kojih je test bio negativan (ns).

Serumski nivo mokraćne kiseline bio je u pozitivnoj korelaciji sa nivoom kreatinina ($r = 0,353$, $p < 0,001$), BMI ($r = 0,318$; $p < 0,001$), brojem faktora rizika ($r = 0,126$; $p < 0,005$); nivoom triglicerida ($r = 0,236$; $p < 0,001$) i trosudovnom koronarnom bolešću sa stenozom $> 70\%$ ($r = 0,99$; $p < 0,026$) i u negativnoj korelaciji sa EF ($r = -0,168$; $p < 0,001$). Nakon multiple linearne regresione analize, nađeno je da nivoi serumske mokraćne kiseline samostalno korelišu sa EF ($B = -0,31$; $p < 0,001$) i nivoom kreatinina ($B = 0,128$; $p < 0,001$).

Zaključak: Nivoi serumske kiseline su nezavisno povezani sa EF i nivoom kreatinina u bolesnika s koronarnom bolešću. Hiperurikemija je povezana s težinom trosudovne koronarne bolesti sa stenozom $> 70\%$.

P 21.**EFEKAT PRIMENE FIZIKALNIH PROCEDURA NA REDUKCIJU BOLA I KVALITET ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNOM OSTEOARTROZOM KOLENA**

Aleksandra Jurišić-Škevin^{1,2}, Vesna Grbović², Dejan Pavlović³, Aleksandra Tomić-Lučić¹, Jasmin Nurković⁴

¹*Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, R. Srbija*

²*Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KC Kragujevac, R. Srbija*

³*Specijalna bolnica za rehabilitaciju Bukovička Banja, Arandjelovac, R. Srbija*

⁴*Univerzitet u Novom Pazaru, Novi Pazar, R. Srbija*

Uvod: Primarna osteoartroza zgloba kolena se karakteriše primarnim degenerativnim promenama na hijalinoj hrskavici. Odlučujući činilac u nastanku je poremećaj ravnoteže između oštećenja i obnavljanja zglobne hrskavice.

Cilj rada: Procena efekata fizikalnog lečenja na bol i kvalitet života bolesnika sa primarnom osteoartrozom kolena.

Materijal i metode: U ispitivanje je uključeno 30 ispitanika sa primarnom gonartrozom. Kod svih ispitanika radiološki je potvrđena dijagnoza gonartroze. Na prijemu su svi ispitanici funkcionalno evaluirani putem merenja obima kolena, merenja obima pokreta u zglobu kolena, manuelnog mišićnog testa za m.quadriceps femoris. Kvantifikacija bola je vršena putem Mc-Gill skale bola, a kvalitet života putem EQ-5D-3L upitnika. Fizikalna terapija (elektro, sono i kinezi) je sprovedena u trajanju od 15 terapijskih dana. Kontrolno testiranje vršeno je 30 dana od završetka lečenja.

Rezultati: Ispitanike je činilo 70% žena i 30% muškaraca, prosečne starosne dobi 62,64±6,06 godina. U odnosu na zanimanje najzastupljeniji su bili penzioneri 80%, zatim radnici 13,33% i domaćice 6,66%. Prosečna ocena za m.quadriceps femoris po MMT na početku je iznosila 3, a na kontrolnom MMT je iznosila 4. Kvalitet života meren EQ-5D-3L upitnikom na početku i kraju ispitivanja nije pokazao statistički značajne promene ($p>0,05$) u domenima pokretljivosti, brige o sebi, brizi/potištenosti i uobičajenim aktivnostima dnevnog života, dok je u domenu bola/nelagodnosti i EQ-VAS došlo do statistički značajnog poboljšanja kvaliteta života (p

Zaključak: Primena fizikalne terapije je dovela do statistički značajne redukcije bola merene Mc-Gill skalom bola i poboljšanja kvaliteta života (u domenima bol/nelagodnost i EQ-VAS) merenim EQ-5D-3L.

P 22.**PROCENA KARAKTERISTIKA BOLA SA ASPEKTA EFIKASNOSTI LEČENJA DEGENERATIVNIH REUMATSKIH BOLESTI**

Ksenija Bošković, Snežana Tomašević-Todorović, Aleksandar Knežević, Dušica Simić-Panić. KCV, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Problem bola u medicini, a naročito u reumatologiji je izuzetno aktuelan. To je subjektivna zaštitna pojava od različitih destruktivnih procesa, značajna za postavljanje dijagnoze, dok je za efikasnost lečenja presudna adekvatna procena karakteristika bola.

Cilj rada je bio da se u studiji preseka proceni koja od karakteristika bola kod pacijenata sa degenerativnim reumatskim bolestima je najviše zastupljena i koja vrsta primenjene terapije je najefikasnija kod ovih pacijenata

Materijal i metode: U studiji preseka ispitano je 30 pacijenata sa artrozom kuka i kolena koji su u toku dva meseca, dvonedeljno ambulantno lečeni na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine. Karakteristike bola su procenjivane upotrebom vizuelne analogne skale (VAS), upitnika o bolu - Pain DETECT, DN4 upitnikom (Neuropathic Pain 4 Questions).

Rezultati: Prema VAS skali na početku terapije bol se kretao između ocene 7 i ocene 8, a nakon dvonedeljne terapije bol je bio značajno manjeg intenziteta. Obradeni podaci dobijeni upotrebom upitnika o bolu ukazuju na dobar terapijski odgovor, što nije slučaj sa podacima dobijenim upotrebom DN4 upitnika. Više od 2/3 pacijenata sa degenerativnim reumatskim bolestima kuka i kolena je lečeno fizikalnim procedurama, što je bilo i za očekivati jer je istraživanje sprovedeno na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine, gde su pacijenti upućeni radi sprovođenja fizikalnog lečenja. Od fizikalnih procedura najzastupljenija je bila kineziterapija 84,3%, elektroterapija (kod oko 1/3 pacijenata) i to terapija interferentim strujama (41,67%), nešto manje su bile zastupljene dijadinamičke sturje (20,83%) i kratkotalasna diatermija (29,17%), a najređe je bila primenjena galvanska struja. Nešto manje su bile zastupljene magnetoterapija, hidroterapija, krioterapija i sonoterapija, laseroterapija i termoterapija. Kod jednog broja pacijenata je pored fizikalnih procedura, primenjena i medikamentna terapija. Najveći broj pacijenata je dobio nesteroidne antiinflamatorne lekove u cilju uklanjanja zapaljenja i bola kod pacijenata sa degenerativnim reumatskim bolestima dok je kod 5% pacijenata primenjena terapija tricikličnim antidepressivima.

Zaključak: Studija preseka primene fizikalne i medikamentne terapije kod pacijenata sa degenerativnim reumatskim bolestima ukazuje na redukovanje subjektivnih tegoba, s tim da je neadekvatno tretirana neuropatska komponenta bol, i u tom pravcu treba korigovati terapijske preporuke.

P 23.

KOMBINOVANA PRIMENA INTRAARTIKULARNIH INJEKCIJA HIJALURONATA I LASEROTERAPIJE U TRETMANU GONARTROZE

S. Janjić, N.Krstić, Z.Railić, B.Stojić

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Artroza kolena spada u najčešća hronična degenerativna reumatska oboljenja. U lečenju se pored medikamentozne terapije (NSAIL i analgetici), koriste i hondroprotektori (oralno ili intraartikularna primena), kao i fizikalna terapija (elektroterapija, laseroterapija).

Cilj rada: Pratiti efekte primenjene laseroterapije nakon primene intraartikularnih injekcija hijaluronata i laseroterapije na bolne tačke u cilju smanjenja bola i povećanja obima pokreta kod bolesnika sa gonartrozom.

Bolesnici i metode: Otvorenom prospektivnom studijom je obuhvaćeno 42 pacijenta (26 žena i 16 muškaraca) starosne dobi (60 god.-74 god.), koji su ambulantno lečeni na Institutu za reumatologiju u Beogradu u periodu od 2009. do 2011. god. Dijagnoza je postavljena na osnovu ACR kriterijuma. Bolest je trajala (4-14 god.). Za procenu efikasnosti lečenja su mereni jačina bola VAS-om (od 1-100 mm), pre početka i po završetku terapije. Obim pokreta je meren uglomerom i izražen je u stepenima pre i na kraju terapije. Bolesnici su podeljeni metodom slučajnog izbora u II grupe. I grupu je činilo 22 bolesnika (14 žena i 8 muškaraca), starosne dobi (60 god.-72 god.), prosečno $67,3 \pm 4,38$ a II grupu 20 bolesnika (12 žena i 8 muškaraca) starosne dobi (62 god.-74 god.), prosečno $67,8 \pm 4,04$. Bolest je u I- oj grupi trajala od 6-14 god., prosečno $9,83 \pm 2,48$ godina a u II - oj grupi trajala 4 do 12 god., prosečno $7,20 \pm 2,52$ god. Obe grupe su bile kompatibilne po starosti, polu, stepenu promena i trajanju bolesti. Pacijenti su u I oj grupi primili 3 injekcije natrijum –hijaluronata, preparata hijaluronske kiseline (visoke koncentracije (30 mg/2 ml) i velike molekulske težine (0,6 miliona Daltona) po 1 na 7 dana u jedno koleno, pod kontrolom ultrazvuka. Nakon zadnje injekcije 5 dana posle mirovanja započeto je lečenje laseroterapijom. Pacijenti u II oj grupi su tretirani laseroterapijom na bolne tačke kolena. U obe grupe je primenjena laseroterapija fr 2500 Hz, 60 sec., jačine 70 mW i doze zračenja 2,1 J/cm² 3x nedeljno ukupno 10 terapija.

U oba slučaja je korišćen medicolaser 637 Electronic Design talasne dužine 780 Nm jačine 70 mW. Podaci su statistički obrađeni u programu SPSS 16 for windows. Za statističku obradu podataka je korišćen Kruskal Wallisov i Mann Whitney test.

Rezultati: 1. Analizom vrednosti VAS-a pre početka i nakon završetka terapije, dobijeni su sledeći rezultati: Grupa I VAS pre početka terapije $81,66 \pm 8,34$, a nakon terapije $26,66 \pm 7,78$. Grupa II VAS pre početka terapije $86,0 \pm 5,16$, a nakon terapije $41,0 \pm 8,75$. Utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike u vrednostima VAS-a u odnosu na početne vrednosti u obe terapijske grupe; Kruskal Wallis test, $p < 0,001$. Analizom vrednosti fleksije kolena, srednja vrednost obima fleksije pre započinjanja terapije u I ojoj terapijskoj grupi pre terapije je iznosila $80,83 \pm 10,83$ stepeni, a nakon terapije $126,6 \pm 11,54$ stepeni. U II-ojoj terapijskoj grupi fleksija pre terapije je iznosila $88,0 \pm 9,18$ stepeni, a nakon terapije $112,0 \pm 9,18$ stepeni. Utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike poboljšanja fleksije u odnosu na početne vrednosti u obe ispitivane grupe; Kruskal Wallis test, $p < 0,001$.

Statistički značajno smanjenje bola i povećanje pokretljivosti postignuto je u grupi I (Mann-Whitney $p < 0,05$).

Zaključak: Analiza je pokazala da laseroterapija nakon intraartikularne primene injekcija hijaluronata i laseroterapija na bolne tačke imaju visoku efikasnost u smanjenju bola i povećanja pokretljivosti zglobova kolena, kod bolesnika sa gonartrozom, ali je primena laseroterapije nakon primene intartikularnih injekcija hijaluronata pokazala bolju efikasnost.

P 24.

FUNKCIONALNA OGRANIČENJA KOD BOLESNIKA SA DEGENERATIVNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Snežana Tomašević-Todorović¹, Saška Čovaški, Ksenija Bošković¹, Karmela Filipović², Jelena Zvekić-Svorcan², Ljiljana Milasinovic- Stanojević³

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

²Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad; ³Privatna fizijatrijska ordinacija „Latrija“

Uvod: Potreba za ispitivanjem veze između stepena funkcijskih sposobnosti, bola i mentalnog zdravlja kod bolesnika sa degenerativnim oboljenjima zglobova je velika, imajući u vidu visoku učestalost emocionalnih manifestacija i bola kod bolesnika sa osteoartritisima kuka i kolena

Cilj rada: Ustanoviti teškoće u obavljanju aktivnosti dnevnog života kod pacijenata sa različitim lokalizacijama degenerativnog procesa (kolena vs kukovi), kao i u odnosu na pol, starost, indeks telesne mase (BMI), bol, kao i stepen anksioznosti i depresije

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 60 pacijenata (48 pacijenata sa OA kolena i 12 sa OA kukova) oba pola (17 muškaraca i 43 žene), prosečne starosti $66,27 \pm 10,32$ godina. Pacijenti su testirani na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine. U istraživanju su korišćeni upitnici: BPI (Brief Pain Inventory), BDI (Beck Depression Inventory), STAI (Spielberger State Anxiety Inventory).

Rezultati: Prosečne vrednosti Body Mass Index (BMI) kod pacijenata sa OA perifernih zglobova su bile $29,54 \pm 5,32$. U uzorku, 42 (70%) pacijenta je imalo nizak nivo anksioznosti i depresije, a 18 (30%) visok nivo anksioznosti i depresije. U uzorku je 12 (20%) pacijenata bilo sa blagim bolom (BPI, 13). Umereni bol je imalo 39 (65%) pacijenata (BPI od 14 do 27), a ozbiljan bol ima 9 (15%) pacijenata (BPI od 28 do 40). Ozbiljan uticaj bola na obavljanje ADL ima 17 (28%) pacijenata (BPI 40 do 52). Jak uticaj bola primećen je kod 16 (27%) pacijenata (BPI 53 do 70). Veći uticaj bola na svakodnevnu aktivnost zabeležen je kod pacijenata sa OA kolena u odnosu na OA kuka, ali razlika nije bila statistički značajna ($t = -0,97$, $p = 0,33$). Rezultati upitnika BPI (Brief Pain

Inventory), ukazuju na najveći uticaj bola na spavanje i hod u grupi sa OA kolena i kukova. Uticaj bola na vršenje svakodnevnih životnih aktivnosti po BPI upitniku je bio statistički značajno veći kod pacijenata koji imaju izraženu depresiju i anksioznost u poređenju sa pacijentima koji nisu pokazali visoku depresiju i anksioznost ($p=0,01$).

Zaključak: Bol negativno utiče na obavljanje dnevnih aktivnosti kod pacijenata sa degenerativnim promenama na perifernim zglobovima. Pacijenti sa OA kuka i kolena koji imaju veći nivo anksioznosti i depresije, intenzivnije doživljavaju bol i imaju veće poteškoće u vršenju svakodnevnih aktivnosti života.

KLINIČKE RADIONICE

KLINIČKA RADIONICA 1.*Medicinski fakultet VMA Univerziteta odbrane, Beograd**Klinika za reumatologiju VMA, Beograd**Rheuma Praxis, Beograd***SINDROMI VASKULITISA DANAS, PRISTUP DIJAGNOZI I TERAPIJI****DRAGAN MITROVIĆ, ZORAN ANĐELKOVIĆ, BRANISLAVA GLIŠIĆ,
MILAN PETRONIJEVIĆ****Uvod**

Dragan Mitrović

Vaskulitisni sindromi su zapaljenske bolesti krvnih sudova koji su po etiopatogenetskim mehanizmima i kliničkoj prezentaciji veoma različiti ali imaju najmanje dve zajedničke odlike: zapaljensku ćelijsku infiltraciju zidova krvnih sudova i fibrinoidnu nekrozu, a usled ćelijskog nakupljanja i taloženja fibrinoida u zidovima krvnih sudova, suženja ili potpune obstrukcije njihovog lumena, što ima za posledicu slabljenje ili prekid protoka krvi distalno od mesta suženja, sa posledičnom ishemijom ili nekrozom tkiva. U patofiziologiji vaskulitisa do sada su proučavana najmanje četiri moguća mehanizma nastanka bolesti: imunološki (imunski kompleksi, krioimunski kompleksi, komplement, medijatori anafilaktičke reakcije, ćelijski imunološki odgovor i interleukini (IL-1, -6, -8 i TNF alfa), antineutrofilna citoplazmatska antitela (ANCA), antifosfolipidna antitela (a-PL), antitela protiv glatkih mišićnih ćelija; neimunološki (fizički činioci - povećan intravaskulni pritisak, hidrostatski efekat cirkulirajuće krvi (koji lokalizuje imunološki aktivne i trombogene supstance u distalnim delovima tela), turbulentne krvne struje na račvama krvnih sudova, usporen protok krvi u razgranatoj mreži krvnih sudova u koži, bubrezima, cilijarnom telu, sinoviji; infekcije (hepatitis B virus može pokrenuti nodozni poliartritis u 25% bolesnika, hepatitis C virus učestvuje u imunološkoj reakciji iz koje se javlja klinička slika krioglobulinemijskog vaskulitisa u više od 60% obolelih, a oba virusa mogu biti pokretači mikroskopskog poliartritisa itd); lekovi i druge supstance (pokretači sistemske forme alergijskog poliangiitisa u 54,% bolesnika).

Kriterijumi za klasifikaciju vaskulitisa zasnivaju se na, patofiziološkim i kliničko- morfološkim odlikama sindroma, prisustvu ANCA, veličini zahvaćenih krvnih sudova. Dosadašnje iskustvo i klinička praksa ukazuju na prednost patofizioloških i kliničko-morfoloških kriterijuma jer pružaju najviše informacija o patogenezi, kliničkim manifestacijama i patohistološkim promenama u zahvaćenim tkivima. Uvažavajući ove činjenice, dosadašnja saznanja ukazuju na mogućnost uvođenja novog kriterijuma za klasifikaciju - prema pokretačima bolesti: posredovane zapaljenskom anafilatičkom reakcijom i one koje su pokrenute hepatotropnim virusima - VHB i VHC.

Pristup dijagnozi u početku je težak i zavisi od načina kliničkog ispoljavanja (faze bolesti u momentu postavljanja dijagnoze) i prethodno primenjene terapije. Za većinu vaskulitisnih sindroma su još uvek u upotrebi ACR kriterijumi iz 1990.godine.

Najvažniji i prvi terapijski korak jeste rano prepoznavanje sindroma, koje omogućuje blagovremenu terapiju, čiji je osnovni cilj da se uspori ili zaustavi autoimunski zapaljenski proces u zidovima krvnih sudova. U akutno nastaloj bolesti, izbor lekova (imunosupresivi, monoklonska antitela, imunomodulatori i simptomatska terapija) prilagođen je svakom sindromu i bolesniku. Glukokortikoidi su lek izbora, u dnevnim peroralnim dozama i pulsним dozama u težim oblicima, potom citostatici (Metotreksat, Ciklofosamid i Azatioprin). Ako postoje dokazi o pridruženoj virusnoj

(VHB i VHC) infekciji, od početka se primenjuje antivirusna terapija (Vidarabin, Interferon). Neke dobro dokumentovane studije ukazuju na mogućnost primene monoklonskih antitela (Rituksimab, Tocilizumab, Rituksimab). Pomoćna terapija obuhvata “pulsne” doze hiperimunih gamaglobulina, hiperbaričnu oksigenoterapiju i terapijsku izmenu plazme. I druga imunomodulatorna terapija može se primenjivati radi sprečavanja oštećenja očnih struktura (Ciklosporin A) ili za održavanje postignute remisije (Mikofenilat Mofetil, Takrolimus, Sirolimus).

Perspektive u lečenju vaskulitisnih sindroma su izučavanje novih puteva imunopatogeneze. dalje proučavanje uloge infekcija u pokretanju sindroma vaskulitisa i stalno nastojanje da se skрати vreme od početka do prepoznavanja bolesti.

Mikroskopski poliarteritis – poliangiitis

Zoran Anđelković

Mikroskopski poliarteritis (MPA) je negranulomski nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih sudova (kapilara, venula, arteriola) čije su glavne kliničke odlike sistemske manifestacije bolesti među kojima su najznačajnije i najtipičnije brzo progredirajući glomerulonefritis i hemoragije u plućima. Ranije se MPA klasifikovao kao podvarijanta nodoznog poliarteritisa (PAN) - “mikroskopski nodozni poliarteritis“. Od njega je definitivno odvojen kao klinički entitet 1994. god. usvajanjem klasifikacije vaskulitisa prema veličini zahvaćenog krvnog suda retko i u MPA mogu biti zahvaćeni i krvni sudovi srednjeg kalibra. Prema imunoserološkim obeležjima, MPA je svrstan u grupu ANCA pozitivnih vaskulitisa, dok ga sistemski karakter bolesti svrstava u grupu nekrotizirajućih vaskulitisa. U svakodnevnoj kliničkoj praksi često su prisutni i mešoviti klinički oblici sa istovremenim zahvatom malih ali i srednjih krvnih sudova, bez prisustva ANCA i lezije bubrega i pluća.

MPA je retko, sporadično oboljenje. Prema Wattsu i sar., zapaža se porast njegove incidencije u periodu od 1988-1994. god. u odnosu na raniji period, što je uočeno i za druge oblike sistemskih vaskulitisa. Njegova incidenca je 0.9-5.3 na milion stanovnika, češći je u muškaraca (1,8:1 u odnosu na žene). MPA se najčešće u periodu od 40-60 god. života.

Etiologija MPA je nepoznata. Za razliku od PAN u MPA nije dokazana moguća etiološka uloga infekcije virusom hepatitisa B a oštećenje krvnih sudova se odvija verovatno delovanjem ANCA a ne posredstvom imunih kompleksa.

Klinička slika bolesti je veoma različita: od blagih nepotpunih oblika, koji više godina mogu prethoditi pojavi glomerulonefritisa (GN) ili promenama na plućima, do teških formi sa brzo progredirajućim GN, bubrežnom insuficijencijom i brzim letalnim ishodom. Kao i u PAN bilo koji organ može biti zahvaćen, izolovano ili sa drugim organima i organskom sistemima. Tako, početak bolesti može biti samo sa promenama na koži koje više godina mogu prethoditi zahvatu drugih organa. U tom slučaju dijagnoza se teško i kasno postavlja. Tipičano, bolest počinje sa pojavom temperature, malaksalosti, gubitkom u telesnoj masi, promenama na koži, perifernom neuropatijom i sa asimetričnim poliartritisom.

Promene na koži su češće u MPA nego u PAN. Opipljiva purpura, livedo retikularis, ulceracije i ishemija vrhova prstiju šaka i stopala vidja se u 25-60% bolesnika. U PAN, pored navedenih promena su česti i potkožni čvorići. Zbog promena na najsitnijim krvnim sudovima, nekroza u MPA zahvata kožu i delimično i potkožno tkivo, retko dublje delove ekstremiteta, pri čemu su opipljive pulzacije srednjih krvnih sudova. Medjutim, nijedan tip od mnogih mogućih kožnih promena, pri čemu je najčešća opipljiva purpura, nije patognomoničan za MPA ili PAN, zbog čega se oni ne mogu klinički prepoznati samo na osnovu izgleda promena na koži. Histopatološki nalaz bioptata kože pokazuje nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih sudova i kapilara, sa ili bez leukocitoklazije. Za dijagnozu PAN je potrebna biopsija i potkožnog tkiva gde se nalaze krvni sudovi većeg obima.

Za postavljanje dijagnoze nije dovoljna samo biopsija kože već se njen nalaz razmatra u kontekstu sa drugim kliničkim znacima bolesti.

Artralgije i bolovi u mišićima se vidjaju u 48-50% bolesnika. Artritis je asimetričan, prolazan, zahvata pretežno velike zglobove na donjim ekstremitetima. Često je praćen sa bolovima u mišićima, što može dati izgled reumatske polimijalgije. Javlja se u ranoj fazi bolesti.

Periferna neuropatija, koja se u klasičnom PAN vidja u preko 70% bolesnika i može biti inicijalni znak bolesti, u MPA je prisutna u samo 14-36% bolesnika. Češća je na donjim nego na gornjim ekstremitetima. Početak je obično postepen sa parestezijama i bolovima duž zahvaćenih nerava. U početku je asimetrična i zahvata senzitivne i motorne nerve, kao mononeuritis multiplex ili kao multipla mononeuropatija. Distalna senzorna neuropatija i zahvat kranijalnih nerava se redje vidjaju. Moguća je istovremena zahvaćenost perifernih nerava i CNS. Pojava glavobolje, poremećaja svesti ili cerebralne hemoragije i oštećenje kranijalnih nerava ukazuju na zahvat CNS (u 10-20% bolesnika). Rasprostranjenost bolesti na CNS javlja se podjednako u MPA i PAN.

Glomerulonefritis je najznačajnija i prognostički najvažnija visceralna manifestacija MPA. Nekrotizirajući i često rapidno progredirajući glomerulonefritis (RPGN) je zastupjen u 79-100% bolesnika. Mikroeritrociturija je obično prvi znak bolesti sa ili bez proteinurije koja je retko preko 500 mg/24h ali je moguća i pojava nefrotskog sindroma. Obično se otkriva u vreme već prisutne početne bubrežne insuficijencije koja u 1/3 bolesnika napreduje do terminalnog stadijuma. Utvrđivanje tipa bubrežnog oštećenja je najznačajniji dijagnostički postupak u diferencijanoj dijagnozi MPA prema PAN. U biopsiji bubrega u MPA se vidi nekrotizirajući vaskulitis krvnih sudova glomerula (glomerulonefritis, bez depozita imunoglobulina) dok su kod PAN promene na bubrežnim arteriolama zbog čega nastaju multipli infarkti bubrežnog parenhima. Ove promene se jasno mogu uočiti i na renovazografiji, gde se pored multiplih infarkta vide i aneurizme krvnih sudova. Angiografija bubrega u bolesnika sa MPA normalna. Pored toga, GN u PAN je redji nego u MPA: javlja se u 35% bolesnika. Hipertenzija je češća u PAN nego u MPA (u 21-33 % bolesnika) jer češće nastaje zbog stenoze bubrežne arterije (PAN) nego zbog glomerulitisa (MPA). Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi retko se mogu naći bolesnici sa jasno definisanim histopatološkim nalazom tipičnim za MPA ili PAN. Češći su nalazi preklapanja, tj. prisustvo glomerularnih lezija sa istovremenim promenama i na malim i srednjim krvnim sudovima bubrega.

Promene na plućima mogu prethoditi drugim sistemskim znacima bolesti. Hemoptizije su najčešći klinički znak i često su praćene dispnejom i anamijom. Na radiografiji pluća se mogu videti sliveni plućni infiltrati, nodusi, kavitacije, intersticijalna fibroza kao posledica kapilaritisa. Zbog toga su promene u plućima češće u MPA nego u PAN, nalaze se u 29% bolesnika. Pleuralni izliv se takodje češći u bolesnika sa MPA (15%) nego u PAN (5%). Veoma je značajno da su ANCA pozitivna i u 1/3 bolesnika sa Goodpastureovim sindromom što treba imati u vidu u diferencijalnoj dijagnozi MPA prema ovom sindromu. Plućna hemoragija može biti i asimptomatska, što je čest slučaj kod bolesnika koji nisu hospitalizovani u pulmološkim bolničkim jedinicama. Na ovo ukazuje i nalaz Schnabela i sar. ispitivanjem bronhoalveolarnog lavata gde su vidjeni znaci plućne hemoragije u bolesnika bez hemoptizije.

Promene na digestivnom traktu i srcu kao i druge sistemske manifestacije bolesti, se javljaju podjednako u PAN i MPA. Značajno je da su promene na očima (ablacija retine, hemoragije, zapaljenski eksudat) češći u bolesnika sa MPA nego sa PAN.

Za dijagnozu MPA su, pored kliničke slike, značajni laboratorijski testovi, pre svega određivanje ANCA, histopatološki nalaz biopsije bubrega i/ili angiografija bubrega. Kao i kod klasičnog PAN u MPA su povišeni pokazatelji nespecifične reakcije zapaljenja: ubrzana SE eritrocita u 1.satu, povišena aktivnost C reaktivnog proteina, normohromna, normocitna anemija, trombocitiza, hipoalbuminemija i dr.

U MPA su retka antinukleasna antitela a kada su prisutna obično su u niskom titru. Češći je nalaz RF i krioglobulina, međutim izuzetno retko sa istovremenom hipokomplementemijom C3 i C4, što može poslužiti za diferencijalnu dijagnozu MPA prema krioglobulinemijskom vaskulitisu. Za razliku od PAN, MPA nije udružen sa infekcijom virusom hepatitisa B.

Odredjivanje ANCA antitela je značajnije za dijagnozu MPA nego za praćenje aktivnosti bolesti ili kao faktor prognoze (nalaze se i u bolesnika sa remisijom bolesti). Za razliku od PAN, gde se u 50% bolesnika mogu naći samo cANCA, u MPA su prisutna i pANCA antitela.

Nalaz u urinu ukazuje na glomerulsko oštećenje: u sedimentu urina je najčešća eritrociturija. Proteinuria može biti različitog stepena, od minimalne do izražene sa znacima nefrotskog sindroma koji se retko vidja u MPA.

Prognoza bolesti zavisi od stepena zahvaćenosti bubrega, životnog doba bolesnika i rasprostranjenosti bolesti na drugim organima. Primenjena terapija utiče više na tok bolesti (smanjuje broj recidiva) nego na njen krajnji ishod. Uticaj raznih modaliteta terapije na tok i ishod bolesti je ispitan na manjoj grupi obolelih, restrospektivno, tako da o tome nema pouzdanih podataka i jasnih smernica. Utvrđeno je da terapija ne smanjuje broj recidiva ali značajno smanjuje smrtnost. Tako je u bolesnika koji su lečeni Ciklofosfamidom i izmenom plazme stopa smrtnosti 24.1% prema 48.8% koji su lečeni samo Ciklofosfamidom. U MPA smrtnost se kreće u opsegu do 33% obolelih. Recidivi su obično blaži nego početak bolesti, a njihov broj ne određuje ishod bolesti. U kliničkoj praksi za prognozu bolesti može poslužiti zbir 5 prognostička faktora (FFS): proteinurija preko 1 g/24h, kreatinin preko 140 mmol/l, kardiomiopatija, gastrointestinalni poremećaji i zahvat CNS. Prema Guillevinu i sar. u bolesnika gde je FFS nula mortalitet u periodu od 5 god je 12%, ako je FFS 1 mortalitet se kreće do 26% a u bolesnika gde je FFS 2 i veći smrtni ishod nastaje u 46% bolesnika.

Raniji terapijski stavovi, zasnovani pretežno na retrospektivnim analizama malih grupa bolesnika, danas su jasno definisani zahvaljući boljem poznavanju prirode bolesti, postojanju jasnih dijagnostičkih kriterijuma, poznavanju etiololoških faktora i patogenetskih mehanizama kao i poznavanju mogućih rizika od primenjene terapije. Glukokortikoidi i Ciklofosfamid su prva linija terapije. U bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom i sa plućnom hemoragijom primenjuje se i izmena plazme. Od 2011. god. u lečenju MPA i drugih ANCA pozitivnih vasculitisa primenjuje se Rituximab sa pozitivnim i bezbednim terapijskim efektom koji je bio isti ili bolji kako u fazi indukcije tako i u održavanju remisije u odnosu na klasičnu terapiju što su pokazale skorašnje studije RITUXIVAS i MAINRISTAN.

Behcet-ova bolest

Branislava Glišić

Behcet-ova bolest je retko oboljenje iz grupe vaskulitisa sa većom učestalošću u zemljama bliskog i dalekog istoka, kao i u mediteranskim zemljama (20-420/100,000 u Turskoj, 80/100,000 u Iranu, a 0,64/100,000 u Velikoj Britaniji. Od kliničkih manifestacija oralne ulceracije se viđaju kod 95% pacijenata, genitalne kod 60-90%, promene na koži (pseudofolikulitis/nodozni eritem kod 40-90%), promene na očnim strukturama (uveitis/retinalni vaskulitis kod 45-90%), gastrointestinalne manifestacije (diareja/hemoragije/perforacije/bol kod 4-38%), vensko-arterijalne tromboze kod 2,2-50%), neuroške manifestacije (kod 2,3-38,5%) i artikularne (artralgije/arthritis) kod 11,6-93% bolesnika. Dijagnoza Behcet-ove bolesti je isključivo klinička uz korišćenje klasifikacionih kriterijuma. Behcet-ova bolest je multisistemska, praćena recidivima i remisijama. Svaki recidiv bolesti može biti različit po kliničkoj prezentaciji. Osnov lečenja je imunomodulatorna terapija.

Granulomatoza sa poliangitisom

Milan Petronijević

Granulomatoza sa poliangitisom (ranije Wegenerova granulomatoza) je vaskulitis koji obično počinje kao granulomatozna upala sluznice gornjih ili donjih disajnih puteva, koja potom napreduje u generalizovani, nekrotizirajući granulomatozni vaskulitis i glomerulonefritis. Uzrok je nepoznat, iako su u pozadini imunološki poremećaji. Incidenca je oko 4/100,000 stanovnika, s prosečnim početkom oko 40. godine života. Posledica je nekrotizirajućeg vaskulitisa malih arterija i vena sa stvaranjem granuloma u krvnim sudovima i izvan njih. Bolest može zahvatiti skoro svaki organ.

Početak može biti podmukao ili akutan. Prve se tegobe obično odnose na poremećaje opšteg stanja (umor i malaksalost, febrilnost, anoreksija, mršavljenje), migratorni poliartritis (60%), promene na koži u smislu granulomatoznog leukocitoklazijskog vaskulitisa, simptome od strane gornjih i donjih disajnih puteva (gnojni ili krvavi iscedak iz nosa, bolni paranazalni sinusi, ulceracije nosne sluznice, kašalj i hemoptizije. Bolest ponekad ostaje ograničena, dok zahvat bubrega govori za generaliziranu bolest.

Kriterijumi ARA iz 1990. godine imaju senzitivnost od 88,2% i specifičnost od 92,0%. Dijagnostički su najkorisnije biopsija i određivanje ANCA. U oko 90% bolesnika s oštećenjem bubrega i disajnih puteva pozitivna su ANCA prema proteinazi-3 (c-ANCA), ali samo u oko 70% onih bez nefropatije. Specifičnost c-ANCA je visoka, ali nije patognomonična. Za definitivnu potvrdu je potreban histološki nalaz nekrotizirajućeg granulomatoznog vaskulitisa u osobe s dišnim simptomima i znacima glomerulonefritisa. Najpristupačnija su tkiva nosa i sinusa, ali je najpouzdanija brohnoskopska biopsija.

Lek izbora je ciklofosamid uz glukokortikoide. Bolesnici koji ostvare remisiju uz ciklofosamid mogu nastaviti terapiju održavanja Metotreksatom $\leq 20\text{--}25$ mg nedeljno. Radi prevencije sekundarne *Pneumocystis* pneumonije predlaže se dugoročna profilaksa trimetoprim-sulfametoksazolom. Rezultati RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis) i RITUXVAS (Rituximab Versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis) studija ukazuju na moguću superiornost Rituksimaba u indukciji remisije i prevenciji i lečenju recidiva u odnosu na pomenutu konvencionalnu terapiju.

LITERATURA

1. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, et al. Myeloperoxidase-ANCA-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis: Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016. doi: 10.1002/art.39812.
2. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (7):1700-10.
3. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (6): 1166-9.
4. Nasrallah M, Pouliot Y, Hartmann B, Dunn P, Thomson E, et al. Reanalysis of the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis trial identifies granulocyte subsets as a novel early marker of successful treatment. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:262.
5. Specks U. Pro: Should all patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (7): 1083-7.

6. Kronbichler A, Jayne DR. Con: Should all patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (7): 1075-81.
7. Kallenberg CG, Hauser T. B-cell therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 Suppl 1: i119-22.
8. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (4): 976-85.
9. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369 (5): 417-27.
10. Peshin R, O'Gradaigh D. Mononeuritis multiplex as a presenting feature of Wegener granulomatosis: a case report. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (8): 1389-90.
11. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001; 58 (8): 1215-21.
12. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster C. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5 (2): 61-9.
13. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition?. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25:28-34.
14. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369:417-427.
15. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1178-1182.
16. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-1780.
17. The American College of Rheumatology Criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1055-1144.
18. Mitrović D, Stefanović D, Ivković L, Stefanović Z, Pavlović G, Lilić D. Wegenerova granulomatoza. *Vojnosanit Pregl* 1994; 6: 554-557.
19. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al: 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1): 1-11.
20. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y et al: Tocilizumab for the Treatment of Patients With Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J* 2013; 405-411.
21. Guillevin L: Infection and vasculitis. *Best Practice and Res Clin Rheum* 2013; 27:19-31.
22. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A: Behcet's Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016 [Epub ahead of print].

S U M M A R Y

*Medical Faculty, MMA University of Defence, Belgrade**Clinic of rheumatology MMA, Belgrade**Rheuma Praxis, Beograd***SYNDROMES OF VASCULITIDES TODAY,
APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND THERAPY**

Dragan Mitrović, Zoran Anđelković, Branislava Glišić, Milan Petronijević

Vasculitides, blood vessels inflammatory syndromes, are discussed, especially their definition, pathophysiology and immunopathogenesis through immune complexes, cryocomplexes, complement, inflammatory anaphylactic reactions, interleukins and antineutrophil cytoplasmic antibodies. The importance of hepatitis B virus in Polyarteritis nodosa and Hepatitis C virus in cryoglobulinaemic vasculitis as initiators of syndromes is marked. Criteria for classification were composed according to pathophysiologic and clinical-morphologic characteristics, blood vessel magnitude and presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies. On the basis of experience and knowledge it seems to be possible to include another criteria depending of the initiators of the disease - evidence of viral infections –HBV and HCV. Diagnostic criteria (ARA -1990) are always useful as signs for diagnosis, because they were made on the basis of carefully analysis of great number of patients. Approach to the therapy in acute mentioned disease and relapse should be adopted to every syndrome and patient. The drugs of choice are still glucocorticoids and immunosuppressives (Cyclophosphamide, Methotrexate and Azathioprine).

The clinical presentation and long-term outcome of a microscopic polyangiitis with respect to organ manifestations, treatment, chronic damage and mortality is also discussed.

Behcet's Disease is multisystem disease, classified as vasculitis and in this review together are reported different data extracted from the some nationwide surveys and the our largest case series. Diagnosis is clinical but classification/diagnosis criteria must be familiar in order to better understand the disease, to avoid the frequent misdiagnosis, and to decide the best treatment.

Granulomatosis with polyangiitis is a systemic disorder that involves both granulomatosis and polyangiitis that affects small- and medium-size vessels in many organs. Damage to the lungs and kidneys can be fatal. It requires long-term immunosuppression and according to RAVE and RITUXVAS trials rituximab is promising remission induction and maintenance therapy which requires further confirmation and experience.

KLINIČKA RADIONICA 2.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd

NOVE SMERNICE U PRIMENI HEMIJSKIH I BIOLOŠKIH LEKOVA KOJI MODIFIKUJU TOK REUMATOIDNOG ARTRITISA

Slavica Pavlov-Dolijanović, Ivica Jeremić, Nada Vujasinović Stupar

Američki koledž za reumatologiju (*engl. American College of Rheumatology-ACR*) je poslednji put objavio smernice za lečenje reumatoidnog arthritisa (RA) 2012 godine koje su predstavljale ažuriranje postojećih iz 2008 godine. Zbog brzog razvoja novih terapijskih mogućnosti ukazala se potreba da se postojeće smernice iz 2012 godine prošire, te se 2015 godine formiraju nove smernice, koje se objavljuju paralelno u Arthritis Care & Research i u Arthritis & Rheumatology januara 2016 godine. One ne diktiraju načine lečenja bolesnika, već predstavljaju vodiče za lečenje pojedinih modela u praksi. Pridržavanje ovih vodiča nije obavezno.

Ove preporuke imaju 6 glavnih tema:

1. Upotreba tradicionalnih antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (traditional/conventional DMARDs), biološki DMARDs (biološki lekovi) i tofacitinib.
2. Upotreba glukokortikoida.
3. Upotreba bioloških lekova i DMARDs u visokorizičnoj populaciji (osobe sa hepatitisom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, malignitetima i ozbiljnim infekcijama).
4. Primena vakcina kod bolesnika koji primaju/počinju da primaju DMARDs ili biološke lekove.
5. Skrining na tuberkulozu u svetlu bioloških lekova ili tofacitiniba.
6. Laboratorijski monitoring za tradicionalne DMARDs.

Ključne odredbe i principi, ključni termini, definicije i kategorije lekova u okviru 2015 ACR preporuka za lečenje RA dati su u Tabeli 1.

Tabela 1.

Ključne odredbe i principi, ključni termini, definicije i kategorije lekova u okviru 2015 ACR preporuka za lečenje RA

Ključne odredbe i principi
1. Fokus je u zajedničkom kliničkom scenariju, a ne u izuzetnim slučajevima
2. Troškovi lečenja su razmatrani u ovim preporukama, ali eksplicitna analiza isplativosti nije sprovedena
3. Merenje aktivnosti bolesti pomoću ACR preporuka trebalo bi sprovesti pri većini bolesnikovih poseta
4. Određivanje funkcijskog statusa bolesnika treba sprovesti bar jednom godišnje, češće ukoliko je bolest aktivna. Najčešće korišćeni testovi su: Health Assessment Questionnaire (HAQ), HAQ II, Multidimensional HAQ, PROMIS, Physical Function 10-item i 20-item, PROMIS Physical Function Computerized Adaptive Tests (PROPFCAT).
5. Ukoliko bolesnik ima nisku aktivnost RA, ili je bolest u remisiji prevođenje sa jedne terapije u drugu treba da obavi nadležni lekar u konsultaciji sa bolesnikom. Prebacivanje na drugu terapiju zasnovano samo na politici firme obveznik/osiguranje se ne preporučuje.
6. Terapijske preporuke favorizuju jedan lek u odnosu na drugi znači da je preporučeni lek prva opcija. Favorizovanje jednog leka u odnosu na druge ne znači da su nefavorizovani lekovi kontraindikovani u toj situaciji, već da mogu da budu potencijalna opcija pod određenim uslovima.

Ključni termini	Definicije
Odrasli RA bolesnici	Odrasli, ≥ 18 godina koji zadovoljavaju ACR RA klasifikacione (1987 ili 2010 revidirane) kriterijume
Zdravstvene beneficije i štete	Efikasnost i bezbednost terapije uključujući poželjne i nepoželjne efekte
Rani RA	RA sa trajanjem bolesti /simptoma do 6 meseci, gde "trajanje" označava vreme od pojave simptoma bolesti, a ne vreme od postavljanja dijagnoze RA.
Potvrđeni RA	RA sa trajanjem bolesti/simptoma ≥ 6 meseci ili ispunjenost ACR klas. kriterijuma iz 1987, odnosno ACR/EULAR klas. kriterijuma iz 2010 godine.
Aktivnost bolesti	Kategorizovana kao niska, srednja i visoka na osnovu validiranih (proverenih) skala.
Remisija RA	ACR/EULAR radna grupa definiše remisiju kao bolne zglobove, otečene zglobove, nivo C-reaktivnog proteina (mg/dl) i patients global assessment of ≤ 1 ili Simplified DAS ≤ 3.3 , 1 od 6 usvojenih mera aktivnosti bolesti (bilo koji od preporučenih ACR mera aktivnosti bolesti: Patient Activity Scale [PAS], PAS II, Routine Assessment of Patient Index Data 3 [RAPID3], Clinical Diseases Activity Index [CDAI], Disease Activity Score [DAS] 28 erythrocyte sedimentation rate, Simplified Disease Activity Index [SDAI])
Optimalno doziranje RA terapije	1) Da se postigne terapijski cilj izveden iz uzajamnog razmatranja pacient-lekar na osnovu prioriteta pacijenta. 2) Lečenje najmanje 3 meseca pre prebacivanja na drugu terapiju.
DMARD neuspeh	Neuspeh tradicionalnih/konvencionalnih DMARDs zbog nedostatka efikasnosti/željenog odgovora ili zbog nuspojava
Neuspeh biološke terapije	Neuspeh bioloških lekova zbog nedostatka efikasnosti/željenog odgovora ili nuspojava
Sekundarni neuspeh biološke terapije	Biološki lek je bio efikasan u početku, kasnije je postao neefikasan
Aktivna hepatitis B infekcija	Hepatitis B surface antigen pozitivan, hepatitis B surface antibody negativan, hepatitis B core antibody total pozitivan (manje važno), tipičan porast AST/ALT, HBV DNA pozitivan (ako je proveren)
Hepatitis C infekcija	HCV antibody pozitivnost, HCV RNA pozitivnost, tipičan porast AST/ALT
NYHA klasa III i IV	NYHA klasa III uključuje pacijente sa srčanim oboljenjem koji imaju značajna ograničenja fizičke aktivnosti, osećaju se dobro u mirovanju, ali male uobičajene fizičke aktivnosti dovode do simptoma (umor, lupanje srca, dispneja ili angina pectoris). NYHA klasa IV uključuje pacijente sa srčanim oboljenjem kojima se pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju tegobe ili su simptomi srčane slabosti prisutni u mirovanju.
Kategorija lekova	Opis
Metotreksat (MTX)	Upotreba oralno ili subkutano
DMARDs (obuhvatajući Anakinru koja nije uključena u ovim smernicama jer se retko primenjuje u RA i od 2012 godine nema novih podataka o njoj)	Tradicionalni/konvencionalni DMARDs uključujući hydroxychloroquine (HCQ), lefunomid (LEF), MTX ili sulfasalazin (SSZ), (isključuje se azatioprin, cyclosporin, minocyclin i soli zlata), tofacitinib se odvojeno razmatra
DMARD monoterapija	Najčešće se definiše kao upotreba MTX kao monoterapije, ali može da bude i SSZ, HCQ ili LEF
Dvojna DMARDs terapija	MTX+SSZ, MTX+HCQ, SSZ+HCQ, ili kombinacije sa LEF
Trojna DMARD terapija	MTX+SSZ+HCQ
DMARD kombinovana terapija	Dvojna ili trojna tradicionalna/konvencionalna DMARD terapija
Tofacitinib	Oralni sintetički mali molekul
Biološki lek	TNF inhibitor ili non-TNF (anakinra se isključuje)
TNF inhibitori	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab ili infliximab.
Non-TNF biološki lek	Abatacept, rituximab ili tocilizumab (anakinra se isključuje)
Male doze glukokortikoida	≤ 10 mg/dan prednisona (ili ekvivalenta)
Visoke doze glukokortikoida	≥ 10 mg/dan prednisona (ili ekvivalenta)
Kratko davanje glukokortikoida	< 3 meseca terapije

Prema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) metodi koja je korišćena u donošenju smernica, razlikuju se 4 nivoa dokaza na osnovu stepena poverenja. Kvalitet dokaza za svaki ishod može da bude ocenjen kao visok, umeren, nizak ili veoma nizak. U slučaju odsustva bilo kojih podataka iz literature nivo dokaza je ocenjen kao veoma nizak jer je zasnovan samo na kliničkom iskustvu. Na sednici održanoj 5 i 6 oktobra 2014 godine, kao i kasnije tokom konferencijskih poziva i e-mailova sprovedeno je anonimno glasanje za sve moguće opcije lečenja. Korišćen je saglasni prag od 70%. Ako 70% koncenzus nije postignut nakon inicijalnog glasanja, održana je dodatna diskusija članova glasačkog panela pre ponovnog glasanja.

Preporuke su kategorizovane kao jake i uslovne.

Jake preporuke su one kada je glasački panel veoma uveren da koristi od intervencija daleko nadmašuju nanete povrede (ili obrnuto).

Uslovna preporuka označava neizvesnost u bilansu koristi i štete, kao kada je kvalitet dokaza nizak ili veoma nizak, ili kada se očekuje da će preference ili troškovi pacijenata uticati na odluku. Uslovne preporuke se odnose na odluke u kojima je pacijent ključni elemenat odlučivanja.

Preporuke su prihvaćene ukoliko je 70% ispitanika glasačkog foruma bilo „za“. Jaka tj. „snažna“ preporuka znači da je glasački panel bio siguran da poželjni efekti preporuke nadmašuju neželjene efekte i da će na najvećem broju pacijenata da budu primenjene. Uslovne preporuke znače da će željeni efekti verovatno nadmašiti neželjene efekte i da će se preporuke primenjivati

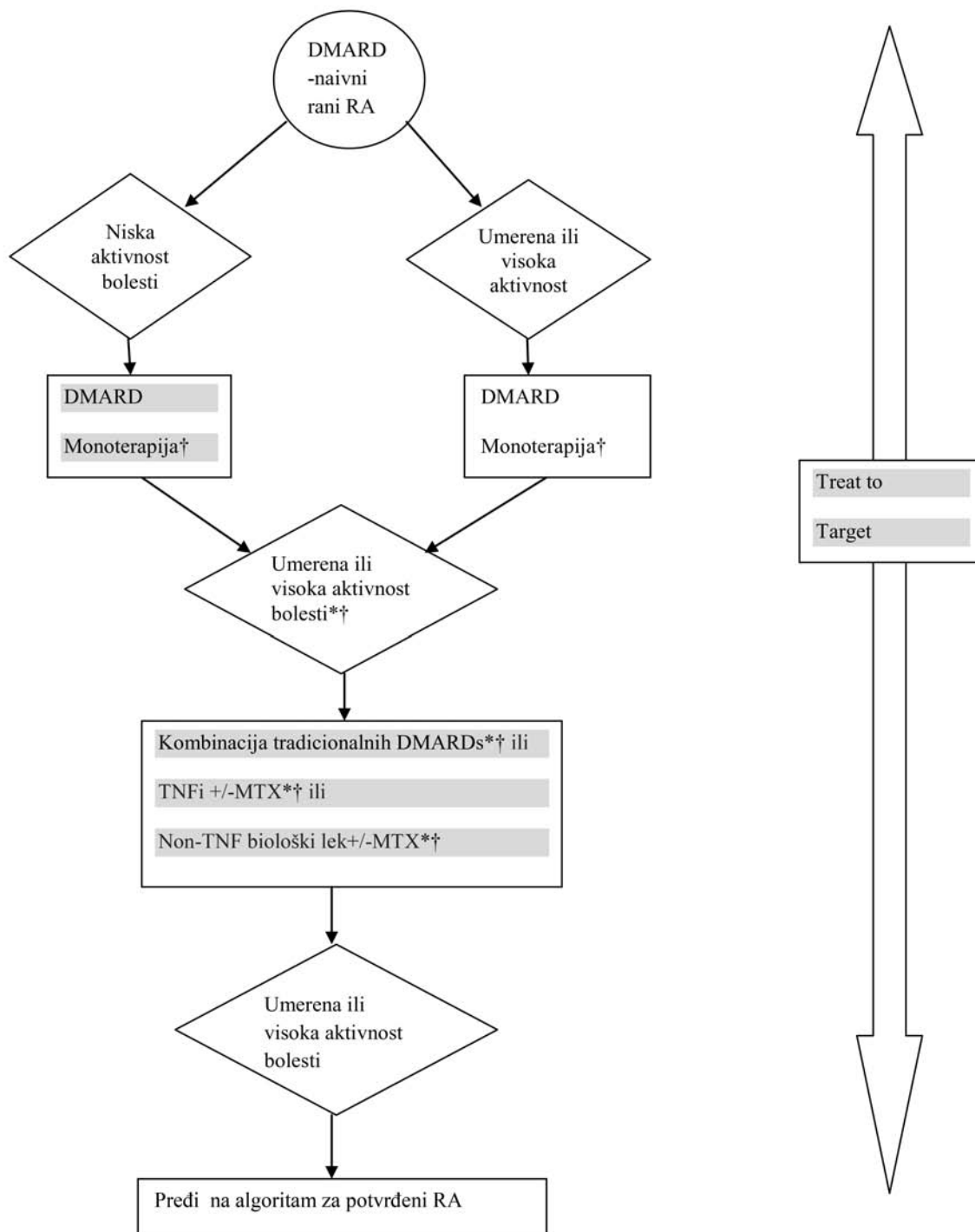
Preporuke za terapiju ranog RA, date su u Tabeli 2.

Tabela 2.

Preporuke za terapiju ranog RA (trajanje bolesti <6 meseci)

Preporuke za pacijente sa simptomatskim ranim RA	Nivo preporuke	Vrsta preporuke
1. Bez obzira na nivo aktivnosti bolesti, primena treat-to-target strategije pre nego non-targeted pristup	Nizak	Snažna
2. Ako je niska aktivnost bolesti i bolesnik nikada nije uzimao DMARDs: -upotreba DMARD monoterapije pre nego dvojna terapija -upotreba DMARD monoterapije pre nego trojne terapije	Nizak Nizak	Snažna
3. Ako je umerena ili visoka aktivnosti bolesti i bolesnik nikada nije uzimao DMARDs: -upotreba DMARD monoterapije pre nego dvojna terapija -upotreba DMARD monoterapije pre nego trojne terapije	Umeren Visok	Uslovna
4. Ako aktivnost bolesti ostaje umerena ili visoka uprkos DMARD monoterapiji (sa ili bez glukokortikoida), upotreba kombinacije DMARDs ili TNFi ili non-TNF biološki lek (svi izbori sa ili bez MTX, bez nekog posebnog reda preference), pre nego samo kontinuirana DMARD monoterapija	Nizak	Snažna
5. Ako aktivnost bolesti ostaje umerena ili visoka uprkos DMARDs: -Upotreba TNFi kao monoterapija pre nego monoterapija tofacitinibom -Upotreba TNFi+MTX pre nego tofacitinib+MTX	Nizak Nizak	Uslovna
6. Ako aktivnost bolesti ostaje umerena ili visoka uprkos DMARD ili biološkoj terapiji, dodati male doze glukokortikoida	Umeren /Nizak	Uslovna
7. U fazi aktivne bolesti, dodati kratkotrajno glukokortikoide u najmanjoj mogućoj dozi i u najkraćem mogućem periodu	Veoma nizak	Uslovna

Grafički prikaz ACR preporuka za terapiju ranog RA gde je trajanje bolesti < 6 meseci predstavljen je na Grafikonu 1. koji je adaptirana na osnovu figure iz Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–25. DOI 10.1002/acr.22783).



Grafikon 1. ACR preporuke za terapiju ranog RA gde je trajanje bolesti < 6 meseci

*Legenda grafikona 1: *-razmisliti o dodavanju niskih doza glukokortikoida ($\leq 10\text{mg/dan}$ prednisona ili ekvivalenta) kod bolesnika sa umerenom ili visokom aktivnošću bolesti pri uvođenju DMARDs i kod bolesnika kod kojih postoji neuspeh DMARDs ili biološke terapije.*

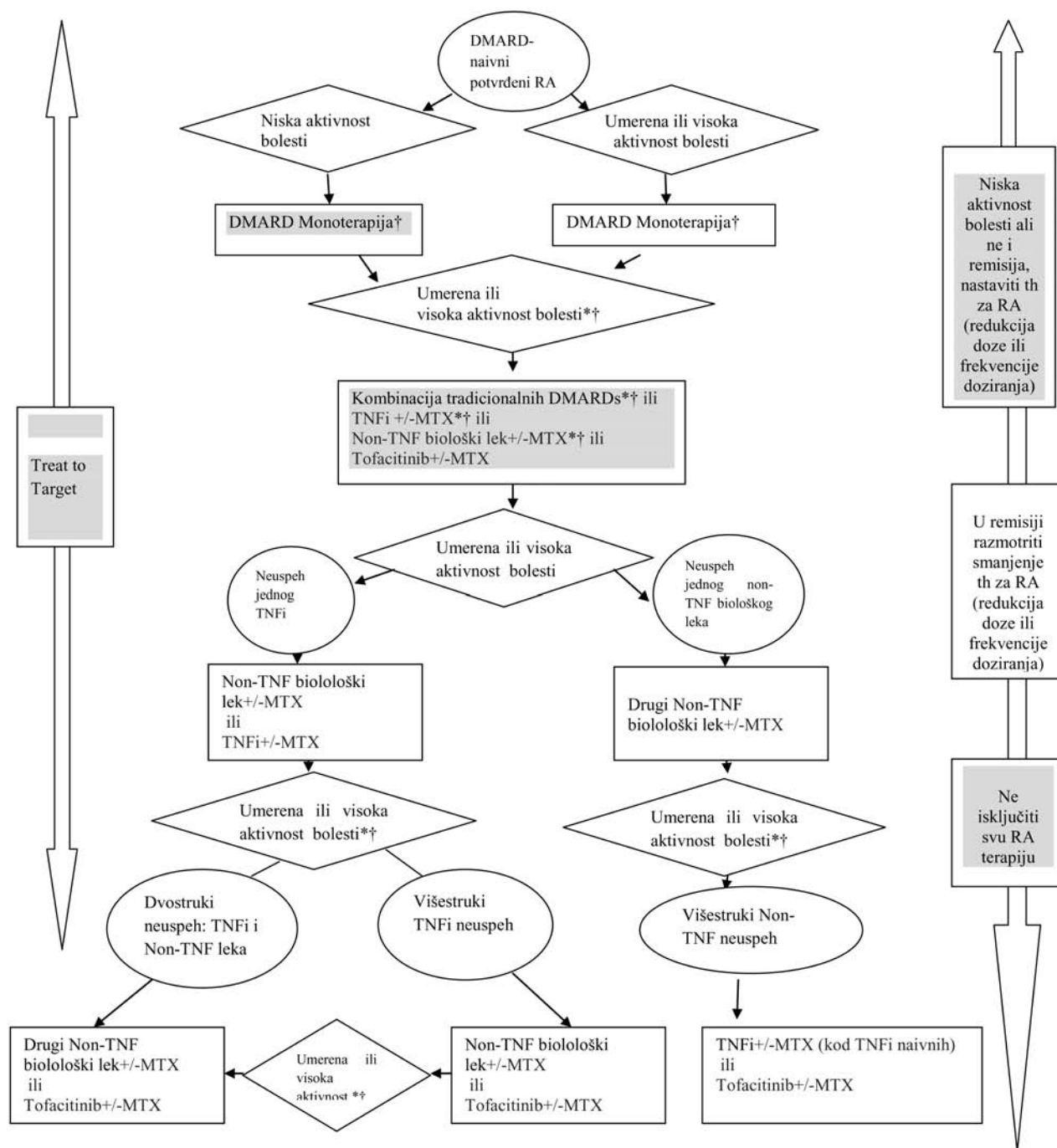
† takođe razmotriti davanje glukokortikoida u kratkom vremenskom razdoblju (definisano kao <3 meseca terapije) za pogoršanja RA

Preporuke za terapiju potvrđenog RA, date su u Tabeli 3.

Tabela 3.
Preporuke za terapiju potvrđenog RA

Preporuke za pacijente sa potvrđenim RA	Nivo dokaza	Nivo preporuke
1. Bez obzira na nivo aktivnosti bolesti, primena treat-to-target strategije pre nego non-targeted pristup	Umeren	Snažna
2. Ako je niska aktivnost bolesti kod bolesnika koji nikada nije uzimao DMARD, upotreba DMARD monoterapije (MTX se preferira) pre nego TNFi	Nizak	Snažna
3. Ako je aktivnost bolesti umerena ili visoka kod bolesnika koji nikada nisu uzimali DMARD: -upotreba DMARD monoterapije (MTX se preferira) pre nego tofacitinib -upotreba DMARD monoterapije (MTX se preferira) pre nego kombinovana DMARD terapija	Visok Umeren	Uslovna
4. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili visokom uprkos DMARD monoterapiji, upotrebiti kombinaciju tradicionalnih DMARDs ili dodati TNFi ili non-TNFi biološkog leka ili tofacitinib (svi izbori sa ili bez MTX bez nekog posebnog reda preference), pre nego samo kontinuirana DMARD monoterapija	Umeren do veoma nizak	Snažna
5. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili visokom uprkos terapiji sa TNFi kod pacijenata koji trenutno nisu na DMARDs, dodati jedan ili dva DMARDs na terapiju TNFi pre nego nastaviti samo terapiju TNFi.	Visok	Snažna
6. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili viskom uproks upotrebi jednog TNFi: -upotreba non-TNF biološkog leka, sa ili bez MTX, pre nego drugi TNFi sa ili bez MTX -upotreba non-TNF biološkog leka, sa ili bez MTX, pre nego tofacitinib sa ili bez MTX	Nizak do veoma nizak Veoma nizak	Uslovna
7. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili viskom uproks upotrebi jednog non-TNF biološkog leka, upotreba drugog non-TNF biološkog leka, sa ili bez MTX, pre nego tofacitinib sa ili bez MTX.	Veoma nizak	Uslovna
8. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili viskom uproks upotrebe multiple (2+) u nizu (zaredo) terapije TNFi, prvo upotreba non-TNF biološkog leka, sa ili bez MTX, pre nego drugi TNFi ili tofacitinib (sa ili bez MTX).	Veoma nizak	Uslovna
9. Ukoliko aktivnost bolesti i dalje ostaje umerena ili visoka uprkos upotrebe više TNFi, upotreba tofacitiniba sa ili bez MTX, pre nego drugi TNFi, sa ili bez MTX ako upotreba non-TNF biološkog leka nije u opciji.	Nizak	Uslovna
10. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili viskom uprkos upotrebe najmanje jednog TNFi i najmanje jednog non-TNF biološkog leka: - prvo upotrebiti drugi non-TNF biološki lek, sa ili bez MTX, pre nego tofacitinib. - ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili viskom, upotrebiti tofacitinib, sa ili bez MTX, pre nego drugi TNFi.	Veoma nizak Veoma nizak	Uslovna
11. Ukoliko se aktivnost bolesti održava umerenom ili viskom uproks upotrebe DMARD, TNFi ili non-TNF biološke terapije, u kratkom vremenskom period dodati nisku dozu glukokortikoida.	Visok do umeren	Uslovna
12. U pogoršanju bolesti kod pacijenata na DMARD, TNFi, ili non-TNF biološkoj terapiji, dodati kratkoročno glukokortikoide u najmanjoj mogućoj dozi i najkraćem mogućem trajanju	Veoma nizak	Uslovna
13. Ako je bolesnik u remisiji: -smanjiti DMARD terapiju (redukcija doze ili frekvencije doziranja) -smanjiti TNFi, non-TNF biološki lek ili tofacitinib	Nizak Umeren do veoma nizak	Uslovna
14. Ako je aktivnost bolesti niska: -nastaviti DMARD terapiju -nastaviti TNFi, non-TNF biološki lek ili tofacitinib pre nego prekinuti dotične lekove	Umeren Visok do veoma nizak	Snažna
15. Ako je bolesnik u remisiji ne isključivati sve lekove za RA	Veoma nizak	Snažna

Grafički prikaz ACR preporuka za potvrđenog RA predstavljen je na Grafikonu 2. koji je adaptirana na osnovu figure iz Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–25. DOI 10.1002/acr.22783).



Grafikon 2. ACR preporuke za terapiju potvrđenog RA

Legenda grafikona

2: *-razmisliti o dodavanju niskih doza glukokortikoida ($\leq 10\text{mg/dan}$ prednisona ili ekvivalenta) kod bolesnika sa umerenom ili visokom aktivnošću bolesti pri uvođenju DMARDs i kod bolesnika kod kojih postoji neuspeh DMARDs ili biološke terapije.

† takođe razmotriti davanje glukokortikoida u kratkom vremenskom razdoblju (definisano kao <3 meseca terapije) za pogoršanja RA

Preopruke za monitoring pacijenata koji su na terapiji lekovima koji modifikuju tok bolesti

Pre početka lečenja bilo kojim lekom koji modifikuje tok RA neophodno je na početku lečenja uraditi kompletnu krvnu sliku, nivo aminotransferaza i nivo kreatinina. Dodatni skrining na virusne hepatitis B i C se preporučuje za visokorizične pacijente, pre započinjanja terapije metotreksatom i leflunomidom. Učestalost laboratorijskog testiranja određena je empirijski i najvećim delom zavisi od konsenzusa eksperata (nivo dokaza C).

Tabela 4.

Preporuke za interval za optimalno laboratorijsko praćenje bolesnika koji se leče lekovima koji modifikuju tok bolesti #

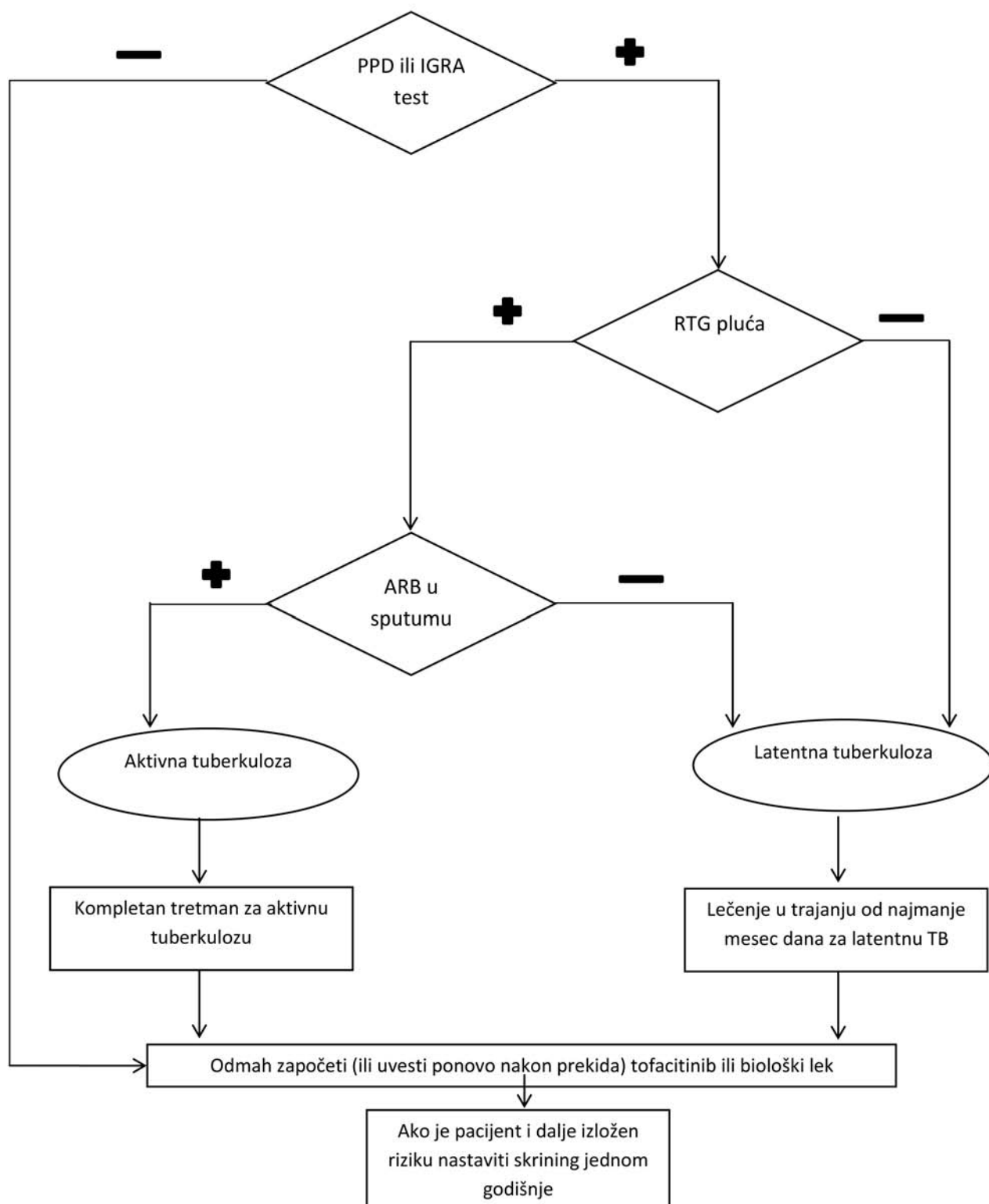
	Interval praćenja u odnosu na trajanje terapije		
	< 3 meseca	3-6 meseci	> 6 meseci
Hidroksihlorohin	Ne preporučuje se*	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se
Leflunomid	2-4 nedelje	8-12 nedelja	12 nedelja
Metotreksat	2-4 nedelje	8-12 nedelja	12 nedelja
Sulfasalazin	2-4 nedelje	8-12 nedelja	12 nedelja

Češći intervali praćenja su neophodni kod pacijenata koji imaju određene komorbiditete, u slučaju patoloških vrednosti laboratorijskih analiza ili prilikom povećanja doze leka

* Pacijenti koji započinju lečenje HCQ neophodno je da unutar godinu dana od početka terapije imaju kompletan oftalmološki pregled, koji uključuje pregled retine odnosno testiranje vidnog polja. Ako pacijent pripada kategoriji niskog rizika (mlađi od 60 godina, nema bolesti jetre, nema pridružene bolesti retine) i rezultati pregleda su u fiziološkim granicama, preporuka je da sledeći oftalmološki pregled bude za 5 godina. Pacijenti koji su u visokom riziku potrebno je da obavljaju oftalmološki pregled jednom godišnje.

Preporuke za skirining na tuberkulozu kod pacijenata koji dobijaju biološke lekove i tofacitinib

Za pacijente koji se leče tofacitinibom treba ispoštovati iste preporuke kao i za pacijente koji su na terapiji biološkim lekovima.



Grafikon 3. Preporuke za skrining na tuberkulozu kod pacijenata se koji se leče biološkim lekovima ili tofacitinibom

Tabela 5.
Preporuke za lečenje RA ako su prisutni komorbiditeti

Komorbiditet	Preporuka	Nivo dokaza
Kongestivna srčana insuficijencija		
Stabila	Koristiti kombinaciju DMARD-ova, biološkog leka koji nije TNF ili tofacitinib	umeren do vrlo nizak
Pogoršanje tokom terapije anti-TNF lekovima	Koristiti kombinaciju DMARD-ova, biološkog leka koji nije TNF ili tofacitinib	vrlo nizak
Hepatitis B		
Aktivni hepatitis B koji je primao ili prima efikasnu antiviralnu terapiju	Iste preporuke kao i kod bolesnika bez ovog stanja	vrlo nizak
Hepatitis C		
Aktivni hepatitis C koji je primao ili prima efikasnu antiviralnu terapiju	Iste preporuke kao i kod bolesnika bez ovog stanja	vrlo nizak
Hepatitis C bez antivirusne terapije	DMARD-ovi pre bioloških lekova	vrlo nizak
Lečen ili nelečen malignitet		
Prethodno lečen ili nelečen maligni tumor kože (nemelanomski i melanomski)	Prednost DMARD-ova u odnosu na biološke lekove i tofacitinib i kod nemelanomskih i melanomskih tumora	vrlo nizak
Prethodno lečena limfoproliferativna bolest	Koristiti rituksimab umesto anti-TNF lekova	vrlo nizak
Prethodno lečena limfoproliferativna bolest	Koristiti DMARD-ove ili abatacept ili tocilizumab umesto anti-TNF lekova	vrlo nizak
Prethodno lečeni maligniteti solidnih organa	Iste preporuke kao i za bolesnike bez ovih bolesti	vrlo nizak
Prethodne ozbiljne infekcije		
Ozbiljne infekcije	Koristiti kombinacije DMARD-ova umesto anti-TNF lekova Koristiti abatacept umesto anti-TNF lekova	vrlo nizak

Tabela 6.
Preporuke za vakcinaciju pacijenata obolelih od RA #

	Mrtve vakcine		Rekombinantne vakcine		Atenuisane vakcine
	Pneumokok	Influenca	Hepatitis B	HPV	VZV*
Pre započinjanja terapije					
Monoterapija BML-om	+	+	+	+	+
Kombinacija BML	+	+	+	+	+
TNF biološki lek	+	+	+	+	+
Drugi biološki lek	+	+	+	+	+
Posle započinjanja terapije					
Monoterapija BML-om	+	+	+	+	+
Kombinacija BML	+	+	+	+	+
TNF biološki lek	+	+	+	+	Ø
Drugi biološki lek	+	+	+	+	Ø

Odogovor na mrtve vakcine može biti manji kod pacijenata koji su na terapiji rituksimabom i možda kod onih *koji su na većim dozama metotreksata*.

* Iako je preporuka da se sprovodi opšta vakcinacija svih ljudi atenuisanom zoster vakcinom, pacijente sa RA bi trebalo vakcinisati nakon 50te godine.

ZAKLJUČAK

Lečenje RA je oblast reumatologije koja ima veoma dinamičan razvoj. Iznesene preporuke su vodič za uobičajene kliničke situacije, ali odgovarajuća terapija se mora individualno prilagoditi svakom pacijentu. Ovim vodičem nisu obuhvaćeni biosimilari, jer u vreme pravljenja preporuka (2015. godine) još uvek nisu bili registrovani od strane Federalne agencije za hranu i lekove. Vodičima je obuhvaćen tofacitinib, koje je registrovan u Sjedinjenim američkim državama, a čija se registracija tek očekuje u Evropi.

LITERATURA

1. Saag KG1, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Jun 15;59(6):762-84.
2. Harrold LR1, Harrington JT, Curtis JR, Furst DE, Bentley MJ, Shan Y et al. Prescribing practices in a US cohort of rheumatoid arthritis patients before and after publication of the American College of Rheumatology treatment recommendations. *Arthritis Rheum* 2012 Mar;64(3):630-8.
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2016 Jan;68(1):1-26.

IZ PROGRAMA ORS-a

Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niska Banja"

PRIMENA BALNEOFIZIKALNE TERAPIJE U RUMATSKIM BOLESTIMA

PRIM DR MIRJANA KARADŽIĆ

Reumatske bolesti mogu biti degenerativne, zapaljenske, vanzglobne i metaboličke.

Balneo fizikalna terapija se može primeniti u svim oblicima reumatskih bolesti, osim u nekim sistemskim autoimunim oboljenjima visoke aktivnosti.

Primenjuje se **nakon** snižavanja zapaljenskog procesa medikamentima, čime se mogu sniziti klinički i biohumoralni parametri aktivnosti bolesti

Cilj lječenja je : **ublažiti bol** , **popraviti funkcionalni status i pokretljivosti** kičmenog stuba i zglobova, **popraviti mišićnu snagu**, očuvati funkciju disanja i kapacitet kardiovaskularnog sistema.

Bolesnik mora biti **upoznat** ne samo sa prirodom svoje bolesti i mogućim ishodima, već mora **razumeti** razloge za svaku vrstu terapija i mera koje mu se propisuju. Neophodna je dobra komunikacija sa bolesnikom.

Počinje se opštim merama: Napraviti program rasporeda **aktivnosti i odmora**, podeliti odmor na dnevni i noćni. U toku rada i odmora koristiti zaštitne položaje. kratkotrajno nošenje ortoza., noćne udloge za artritis. Prevencija nastanka deformiteta postiže se svakodnevnom kineziterapijom u kućnim uslovima. Program mora biti jednostavan da bi ga pacijent prihvatio, trajanja 20-30min, uz vežbe disanja.

Mogu se primeniti fizikalni agensi zavisno od stadijuma i aktivnosti bolesti. *U akutnom stadijumu se koristi* :TENS, diadinamske struje, elektroforeza lekovima, laseroterapija. *U Fazi hronične aktivnosti.*ultrazvuk, interferentne struje, kratkotalasna diatermija, magnetoterapija, infraruž, UV zraci i polarizovana svetlost kod psorijaznog artritisa.

Balneoterapija je najbolja dopuna lečenju kombinuje sa fizikalnom terapijom i kineziterapijom. Sprovodi se u specijalizovanim ustanovama, u ambulatnim ili u stacionarnim uslovima.

Način delovanja: Podiže temperaturu tela što ubija štetne bakterije i viruse. Hidrostatski pritisak vode povećava brzinu cirkulacije i oksigenacije tkiva i organa. Povećan protok krvi doprinosi eliminaciji toksina iz organizma. Poboljšava se ishrana vitalnih organa i tkiva ubrzanjem protoka oksigenisane krvi, Ubrzava se metabolizam, funkcija jetre, varenje.

Neophodno je prethodno organizam dovesti u takozvanu "terapijsku fazu", odnosno nisku aktivnost, pogodnu za delovanje balneoterapije.

Balneoterapijska doza, je definisana: **Intenzitetom** nadražaja-(temperatura,) koncentracijom hemijskih sastojaka i mehaničkim efektom. **Trajanjem** procedure-15-30min. **Površina tela**-koja je izložena delovanju tako da postoje delimične, polovinske, tričetvrtinske i cele kupke.

Balneoterapija se **etapno sprovodi** kroz faze koje se definišu kao: početna faza, faza pune balneoterapijske doze i faza konsolidacije.

Balneoreakcija predstavlja pojačanja subjektivnih tegoba, pojavom bola, težine u ekstremitetima, neurovaskularnom labilnošću ili opštom slabošću, glavoboljom i vrtoglavicom (zbog pojačane aktivnosti vegetativnog centra). Neophodno je poštovati princip individualnog doziranja.

KURSEVI

KURS 1.
SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP BOLESTI
TALOŽENJA KALCIJUM PIROFOSFAT DIHIDRATA

*Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP BOLESTI TALOŽENJA KALCIJUM PIROFOSFAT DIHIDRATA

Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Valentina Živković

Definicija, klasifikacija, etiopatogeneza

Bolest taloženja kalcijum pirofosfat dihidrata (CPPD) je metabolička artropatija uzrokovana deponovanjem kristala kalcijum-pirofosfat dihidrata u fibroznoj i hijalinoj hrskavici, u sinoviji i kapsuli zglobova, intervertebralnim diskusima, a ređe u tetivama, ligamentima i burzama. Iako je često asimptomatska, pri čemu su prisutne samo radiološke promene, mogu se javiti različite kliničke manifestacije. Zbog fenotipske složenosti Evropska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR) je 2011. godine dala preporuke o terminologiji, dijagnozi i lečenju na temelju dostupnih rezultata istraživanja i stručnog konsenzusa(1,2).

Prva klinička klasifikacija datira od istraživanja Mc Carty i kolega, 70-ih godina prošlog veka (3): Tip A (pseudogikt), tip B (pseudoreumatoidni), tip C i D (pseudoartroza, C sa akutnim napadima, D bez inflamacije), tip E (asimptomatska CPPD), tip F (pseudoneuropatska CPPD).

Termin „bolest deponovanja CPPD“ uveden je da bi objedinio sve kliničke forme koje su posledica taloženja kristala CPPD-a, iako prisustvo ovih kristala ne uzrokuje uvek artritis, odnosno nije uvek u uzročnoj vezi sa artritisom. Kasnije upotrebljavani termin „pirofosfatna artropatija“, posebno korišćen u Evropi, uveden je sa ciljem da poveže prisustvo kristala CPPD-a sa strukturno izmenjenim zglobnim komponentama i prisustvom artritisa. Termin hondrokalciinoza odnosi se na kalcifikaciju hrskavice potvrđenu metodama vizuelizacije ili histološki. Hondroklciinoza nije uvek uzrokovana CPPD i može biti prisutna kao poseban entitet u „normalnom“ zglobov ili da postoji koegzistentno sa strukturnim promenama sličnim osteoartritozima.

Incidencija bolesti je nepoznata, a prevalencija radioloških nalaza hondrokalciinoze se povećava sa starenjem. Framingamska studija je pokazala da je prevalencija hondrokalciinoze kod osoba mlađih od 70 godina 3%, a kod starijih od 85 godina iznosi čak 27%. Prema novijim saopštenjima nema razlike u polnoj distribuciji(4). Bolest može biti primarna (idiopatska) i sekundarna. Sekundarni oblik se javlja češće, i to na terenu hiperparatiroidizma, ohronoze, hemohromatoze, Wilsonove bolesti, gihta, hipotireoidizma, akromegalije ili prethodne povrede. Retki su nasledni oblici hondrokalciinoze i uglavnom se radi o autosomno dominantnom tipu nasleđivanja. Nasledni oblik karakteriše porodična pojava kao i rani početak bolesti u trećoj ili četvrtoj deceniji života.

Tačan mehanizam razvoja ovog oboljenja ostaje nepoznat. Pretpostavka je da zbog starenja, genetskog faktora ili usled oba uzroka, dolazi do povećane razgradnje adenozin-trifosfata što rezultuje povećanim stvaranjem anorganskog pirofosfata i njegovim taloženjem u zglobove. Promene u matriksu hrskavice mogu igrati važnu ulogu u procesu taloženja kristala CPPD. Prekomerna aktivnost enzima nukleozid-trifosfat pirofosfohidrolaze, koji razgrađuje trifosfate, uočena je u hrskavici pacijenata sa hondrokalciinozom. Stvoreni anorganski pirofosfat može vezati kalcijum, što dovodi do depozicije kristala CPPD u hrskavici i sinoviji. Kristali CPPD u hrskavici se nalaze u termodinamskoj ravnoteži sa jonima kalcijuma i fosfata. U situacijama kada se javlja smanjenje koncentracije ovih jona (akutne bolesti, postoperativno), dolazi do oslobađanja kristala CPPD koji izazivaju artritis. Kristali u zglobnoj šupljini bivaju obavijeni proteinima, najčešće imunoglobulinom G i bivaju fagocitovani, pri čemu se dalji proces odvija kao u bilo kom kristalnom artritisu pod uticajem ćelijskih i humorskih medijatora zapaljenja.

Hipoteze na temelju in vitro studija pokazuju da povećana aktivnost pirofosfohidrolaze i povećanje sadržaja anorganskog fosfata su generalizovane pojave koje se javljaju u fibroblastima. Iako su pojave generalizovane, razlog zašto je patološki proces vezan samo za zglobove ostaje nepoznat.

Genetski defekti su identifikovani kao specifične genske mutacije u nekoliko srodnih familija. Mutacije su u genima ANKH i COL, koji mogu biti uključeni u inflamaciju indukovanu kristalima i u ćelijski transport anorganskog fosfata (5). Gen TNFRSF11B kodira osteoprotegerin, koji ima ključnu ulogu u regulaciji razvoja osteoklasta. U studiji bolesnika sa familijarnom osteoartrozom i hondrokalcinozom, Ramos i sar. su identifikovali mutaciju u TNFRSF11B koja kodira stvaranje osteoprotegerina s poboljšanom sposobnošću da inhibira osteoklastogenezu i koštanu resorpciju. Isti gen se pokazao kao ključni u patogenezi osteoartroze (6).

Klinička slika i dijagnoza

Kliničke forme udružene sa CPPD su:

Asimptomatska CPPD: CPPD bez kliničkih manifestacija, može biti izolovana hondrokalcinoza ili osteoartroza sa hondrokalcinozom. Često se dijagnostikuje nakon primene vizualizacionih metoda koje su indikovane drugim razlogom. Ovaj oblik CPPD češće je prisutan kod starijih osoba. U odnosu na komparabilnu kontrolnu grupu bolesnika bez CPPD-a ovi bolesnici češće imaju bol u kolenu i veću učestalost gonartroze (7).

Osteoartroza (OA) sa CPPD: Klinička forma CPPDa u zglobu zahvaćenom artrozom uz vizualizacionu ili histološku potvrdu osteoartroze. Ovu kliničku formu CPPD-a prati progresivna zglobna destrukcija većine zglobova atipične lokalizacije za osteoartrozu. Najčešće su zahvaćena kolena, ručje (RC) metakarpofalangealni zglobovi (MCP), kukovi, ramena, kičmeni stub, laktovi i skočni zglobovi. Oko polovine ovih bolesnika ima atake pseudogihta koji se superponiraju na njihovu hroničnu simptomatologiju OA. Kod druge polovine bolesnika dominira simptomatologija tipična za OA. Iako su nalazi vizualizacionih metoda u bolesti CPPD i OA slični, atipična zglobna distribucija (posebno zahvaćenost RC i MCP zglobova), prisustvo kontraktura i valgus deformacija kolena može ukazati na postojanje bolesti CPPD-a. Međutim, kada se bolest CPPD manifestuje na zglobovima koji su tipični za OA (koleno, kuk), diferencijalna dijagnoza je teška i može biti razlog nedijagnostikovanja bolesti CPPD-a (8).

Akutni kristalni artritis: karakteriše ga akutni nastup uz samolimitirajući tok (raniji termin „pseudogiht“). Oko 25% bolesnika sa bolešću CPPD ispoljava ovakvu kliničku sliku bolesti. Za razliku od klasičnog gihta, ataci bola su intenzivniji, traju duže (i do 3 meseca) i pored primenjene terapije. Češće su zahvaćeni krupni zglobovi uz otok crvenilo i lokalno povišenu temperaturu i prisutne parametre inflamacije (ubrzabna SE, CRP, leukocitoza...). Najčešće je zahvaćen kolenski zglob, potom RC, skočni zglob, lakat, ramenski zglob, kuk. Kao i u gihtu ataci artritisa mogu biti spontani ili provocirani traumom, hirurijom, medikamentima. Između ataka artritisa bolesnici su obično asimptomatski. Moguća je koegzistencija gihta i CPPD-a (potvrđeno analizom sinovijalne tečnosti). Takođe 20% bolesnika sa CPPD-om ima hiperuratemiju, a četvrtina od njih u daljem toku razvije giht (8).

Hronični CPPD inflamatorni artritis: hronični inflamatorni artritis udružen sa CPPD-om (raniji termin „psuedoreumatoidni oblik“). Mali broj bolesnika sa bolešću CPPD (<5%) razvija hronični neerozivni artritis koji je sličan RA. Udruženost jutarnje ukočenosti zglobova, groznice, otoka, simetrične distribucije, povišenih reaktanata akutne faze zapaljenja često su uzrok diferencijalno dijagnostičkim greškama prema RA. Uz to oko 10% ovih bolesnika, koji su uglavnom starije životne dobi ima pozitivan RF u niskom titru što doprinosi greškama u dijagnozi. Prisustvo Rtg znakova artroze kod ovih bolesnika više upućuje na postojanje CPPD-a, dok prisustvo erozija na UZ i Rtg kao i ACPA pozitivnost idu u prilog dijagnozi RA. Moguće je i istovremeno prisustvo

ova dva klinička entiteta. Mada retko, u ovoj formi bolesti CPPD-a mogu biti prisutne sistemske manifestacije (groznica, leukocitoza, izmenjen psihički status...).

Drugi ređi oblici bolesti CPPD-a su pseudoneuropatski i CPPD sličan reumatskoj polimialgiji (PMR). Pseudoneuropatski oblik CPPD-a predstavlja destruktivni monoartritis koji često podseća na Charcot artropatiju. Za razliku od klasične Charcot artropatije, uz ovaj monoartritis nisu prisutna neurološka oštećenja udružena sa dijabetes melitusom, siringimjelijom, alkoholnom neuropatijom... CPPD spada u grupu bolesti koje mogu da „imitiraju“ reumatsku polimialgiju. Tibiofemoralna artroza, kalcifikacija tetiva i artritis skočnih zglobova u starijih osoba kod bolesnika sa simptomatologijom klasične PMR, mogu upozoriti na atipičnu kliničku prezentaciju bolesti CPPD-a (9). Retke atipične ili periartikularne forme CPPD-a mogu biti udružene sa sinovitisom, tenosinovitisom, burzitisom, tumorskim formacijama ili sa lumbalnim sindromom.

Faktori rizika udruženi sa pojavom CPPD-a su: prethodno zglobno oštećenje, familijarna predispozicija, specifične bolesti (hemohromatoza, primarni hiperparatireoidizam, hipofosfatazija, hipomagnezijemija...).

Velika klinička heterogenost bolesti CPPD-a uzrokuje diferencijalno dijagnostičke poteškoće u odnosu na druge inflamatorne artropatije. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, radiografskog i ultrazvučnog pregleda i analize sinovijalne tečnosti. Klinička prezentacija sa karakteristikama kristalnog artritisa koji zahvata koleno, ručni ili ramenski zglob kod pacijenta starijeg od 65 godina je jako sugestivna prema bolesti CCPD. Giht je glavni diferencijalno dijagnostički problem prema akutnom CPPD artritisu. Prevalencija gihta se takođe povećava sa starošću, ali prvi atak obično zahvata MTP1, ređe koleno i još ređe ručje. Situaciju komplikuje činjenica da 20% bolesnika ima hiperuratemiju a moguća je i koegzistencija ove dve bolesti. Hronični CPPD arthritisa se često može pogrešno dijagnostifikovati kao RA zbog simetričnosti, zahvatanja MCP zglobova, jutarnje ukočenosti, povišenih reaktanata akutne faze zapalenja i češće pojave RF pozitivnosti kod starije populacije. Definitivna dijagnoza se ipak, postavlja identifikovanjem kristala CPD u sinovijalnoj tečnosti pri čemu se pod polarizacionim mikroskopom prikazuju kao negativno ili slabo birefrigentno pozitivni kristali oblika paralelopipeda dominantno intracelularno locirani. Savetuje se rutinska analiza na prisustvo kristala CPPD i kristala urata kod svih uzoraka sinovijalne tečnosti dobijenih kod nejasnih bolesnika, a posebno kod uzoraka iz kolenskih i RC zglobova starijih bolesnika. Dokaz kristala ne isključuje septični arthritisa, pa je svaki uzorak sinovijalne tečnosti potrebno i mikrobiološki analizirati.

Radiografski detektovana hondrokalcinoza se dugo smatrala patognomoničnom za bolest CPPD, ali česta nesaglasnost sa nalazom kristala u sinovijalnoj tečnosti smanjuje njenu dijagnostičku korisnost. Razlozi ove nesaglasnosti mogu biti u niskoj senzitivnosti radiografskog nalaza, posebno u slučaju izrazite redukcije debljine hrskavice kao i težem detektovanju kristala CPPD u situacijama drugačijim od akutnog artritisa.

Ultrasonografija unosi novu dimenziju u dijagnostici bolesti CPPD. U slučaju kolenskog zgloba senzitivnost iznosi 87% a specifičnost čak 96% (10). Obično postoji dobra korelacija radiografskog nalaza hondrokalcinoze i ultrazvučnog nalaza. Međutim, povremeno se ultrasonografski mogu detektovati minimalne količine deponovanih kristala pri čemu je radiografski nalaz negativan što favorizuje UZ u odnosu na Rtg pregled. (11).

Lečenje bolesti CPPD

Nažalost, još uvek nema lekova koji mogu da zaustave deponovanje ili dovedu do rastvaranja već prisutnih kristala koji sadže kalcijum. Lečenje je iz ovog razloga usmereno na kontrolu simptoma, kako akutnih napada, tako i hroničnih simptoma u bolesti taloženja CPPD. Terapijski modaliteti su slični onima koji se koriste u akutnom napadu gihta i za suzbijanje bola i simptoma u OA.

Prema Evropskom udruženju reumatologa postoji devet ključnih preporuka za lečenje ove bolesti. Preporuke obuhvataju četiri domena: opšte principe, lečenje akutnog napada, profilaksu i lečenje i postupke u hroničnoj bolesti taloženja CPPD sa i bez OA i drugih komorbiditeta (2).

Opšti principi

1. Preporuka - Optimalno lečenje bolesti taloženja CPPD obuhvata nefarmakološke i farmakološke tretmane prema kliničkim prezentacijama, faktorima rizika, godinama starosti i komorbiditetima.

Lečenje akutnog CPP kristalnog artritisa

2. Preporuka - Trajanje akutnog napada može se skratiti primenom leda, odmorom i aspiracijom tečnosti iz zglobova sa intraartikularnom primenom dugodelujućih glikokortikosteroida (GCS).

3. Preporuka - NSAIL i male doze oralnog kolhicina (Colchicine- COL) su efikasne, mada je njihova primena ograničena zbog toksičnosti i komorbiditeta, naročito kod starijih bolesnika.

4. Preporuka - Za bolesnike kod kojih je primena NSAIL ili intra artikularnih GCS injekcija kontraindikovana, preporučuje se kratkotrajna primena GCS oralno ili parenteralno ili adrenokortikotropnog hormona (ACTH).

5. Preporuka - U profilaksi rekurentnog akutnog CCP kristalnog artritisa predlažu se, na osnovu mišljenja eksperata, male oralne doze NSAIL uz gastroprotekciju ukoliko je potrebna ili male doze oralno COL 0.5 mg 3 do 4 puta dnevno sa ili bez doze opterećenja od 1mg

GCS imaju široku primenu u bolesti taloženja CPPD. Jedan od glavnih razloga njihove upotrebe je nemogućnost primene NSAIL i COL kod starih osoba usled neželjenih efekata. Intraartikularna primena GCS se preporučuje u lečenju akutnih monoartikularnih ili oligoartikularnih epizoda. Oralna i parenteralna primena GCS i ACTH je korisna alternativa za bolesnike sa poliartikularnim akutnim epizodama kod kojih je primena NSAIL i COL kontraindikovana(2).

Lečenje OA sa CPPD

6. Preporuka - Lečenje OA sa CPPD obuhvata iste principe i ciljeve koji se koriste u lečenju OA.

Lečenje hroničnog kristalnog CPPD inflamatornog artritisa

7. Preporuka – NSAL se preporučuju za početno lečenje hroničnog kristalnog CPPD inflamatornog artritisa. Mogu se primeniti male doze COL, 0.5 mg dva puta dnevno 8 nedelja a u slučaju perzistiranja inflamacije i do 20 nedelja. Hidroksihlorohin (HCQ) može biti efikasan u hroničnom kristalnom CPPD artritisu. Iz opservacione studije u kojoj je 10 bolesnika lečeno MTX, među kojima je bilo bolesnika sa perzistentnim poliartritisom, oligoartritisom i relapsom monoartritisa, autori su zaključili da MTX može biti alternativna efikasna i sigurna terapijska opcija za pacijente sa refraktornim CPP artritisom (12) koji nisu odgovorili na standardnu terapiju

Lečenje udruženih komorbiditeta

8. Preporuka - obuhvata lečenje udruženih komorbiditeta uz bolest taloženja CPPD, kao što su hiperparatireoidizam, hemohromatoza, hipomagnezemija. Lečenje ovih komorbiditeta treba da bude prema postojećim vodičima.

Lečenje asimptomatske bolesti CPPD

9. Preporuka - Ne postoji tretman koji bi prevenirao formiranje ili povećao rastvorljivost CPP kristala u zahvaćenim zglobovima i tkivu. Asimptomatsko taloženje CPP ne zahteva lečenje.

Sumarno, ciljevi lečenja su da se suzbiju simptomi i spreče nove epizode akutizacije bolesti sobzirom, da pravog lečenja koje bi izmenilo tok bolesti, za sada, nema.

LITERATURA:

1. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis, *Ann Rheum Dis* 2011;70:563–570.
2. Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management, *Ann Rheum Dis* 2011;70:571–575.
3. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease-1975. [Review] [62 refs]. *Arthritis Rheum* 1976 ; 19 : Suppl - 85.
4. Stensby JD, Lawrence DA, Patrie JT, Gaskin CM. Prevalence of asymptomatic chondrocalcinosis in the pelvis. *Skeletal Radiol.* 2016;45(7):949-54.
5. Tsui FW. Genetics and Mechanisms of Crystal Deposition in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14(2):155-60.
6. Ramos YF, Bos SD, van der Breggen R, Kloppenburg M, Ye K, Lameijer EW, et al. A gain of function mutation in TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1756-62.
7. Ellman, M.H. and Levin, B. Chondrocalcinosis in elderly persons. *Arthritis Rheum*, 1975; 18: 43–47.
8. Paul MacMullan and Geraldine McCarthy. Treatment and management of pseudogout: insights for the clinician, *Ther Adv Musculoskel Dis* (2012) 4(2) 121–131.
9. Pego Reigosa JM, MARIA Rodriguez-Rodriguez M, Araida Hurtado-Hernandez Z et al. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Mimicking Polymyalgia Rheumatica: A Prospective Followup Study of Predictive Factors for This Condition in Patients Presenting With Polymyalgia Symptoms; *Arthritis & Rheumatism*, 2005; 53, (6), 931–8.
10. Filippou G, Frediani B, Gallo A et al. A “new” technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1126 – 8 .
11. Ciapetti A, Filippucci E, Gutierrez M, Grassi W Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease:sonographic findings, *Clin Rheumatol* (2009) 28:271–276.
12. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:688-92.

KURS 2.
DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA
JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

¹*Institut za reumatologiju, Beograd*

²*Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad*

³*Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

⁴*Dečja interna klinika, KC Niš*

DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

Gordana Sušić¹, Gordana Vijatov-Đurić^{2,3}, Dragana Lazarević⁴

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće zapaljensko reumatsko oboljenjeu dečjem uzrastu i podrazumeva inflamaciju jednog ili više zglobova pre navršenog 16. rođendana u trajanju od najmanje 6 nedelja (1). Artritis je definisan kao prisustvo najmanje dva od tri sledeća simptoma: otok, bol na palpaciju i/ili pri pokretima i ograničen obim pokreta zgloba. JIA obuhvata heterogenu grupu inflamatornih oboljenja, koji se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, etiopatogenetskom i prognostičnom smislu (2).

Dijagnoza JIA je klinička. Skup podataka dobijenih dobro uzetom anamnezom, detaljnim kliničkim pregledom, ciljanim laboratorijskim analizama i pravilno odabranim metodama vizuelizacije zglobova omogućava postavljanje dijagnoze, ali tek nakon isključenja artritisa druge etiologije. Nema specifičnog laboratorijskog testa na osnovu koga bi dijagnoza JIA bila sigurna. Laboratorijski nalazi imaju ulogu u određivanju težine i stepena inflamacije, te se u tom smislu primenjuju prvenstveno C-reaktivni protein (CRP) i sedimentacija eritrocita (SE). CRP odražava aktuelni stepen inflamacije zahvaljujući svom brzom porastu i kratkom poluživotu. Brzina SE je relativno senzitivna pokazatelj inflamacije, što je uslovljena sporim povećanjem koncentracije fibrinogena i njegovim dugim poluživotom. Promene hematoloških vrednosti, kao što su leukocitoza, anemija (normocitna, normohromna ili umereno hipohromna) i trombocitoza, takođe su dobar pokazatelj zapaljenja i aktivnosti bolesti. Ubrzana SE, povišen CRP, anemija i trombocitoza, najviše su izraženi u sistemskom artritisu, zatim u poliartritisom. Međutim, uredni laboratorijski pokazatelji inflamacije ne isključuju dijagnozu JIA. Kod većine dece sa oligoartritisom oblikom JIA navedeni laboratorijski nalazi mogu biti u granicama referentnih vrednosti (3).

Određivanje antinukleusnih antitela (ANA) ima dijagnostički, ali i prognostički značaj, jer pozitivna ANA predstavljaju značajan prediktivni faktor za razvoj hroničnog uveitisa. Učestalost pozitivnih ANA veća je kod devojčica sa ranim početkom bolesti i oligoartritisom (1,4). Oko 65-85% dece sa oligoartritisom i uveitisom ima pozitivna ANA (1). Titar ANA kod JIA često je promenljiv i ne korelira sa stepenom aktivnosti bolesti.

Kod JIA, za razliku od reumatoidnog artritisa (RA), određivanje reumatoidnog faktora (RF) i antitela na ciklične citrulinisane peptide (anti-CCP) ima daleko manji značaj. RF je pozitivan kod manjeg broja bolesnika sa JIA koji predstavlja ekvivalent RA, u ovom slučaju sa početkom u detinjstvu (2). Anti-CCP antitela takođe su pozitivna kod manjeg broja bolesnika sa JIA, prvenstveno kod dece sa RF pozitivnim poliartritisom, a njihovo prisustvo signifikantno korelira sa razvojem erozivnog artritisa i lošijim ishodom (5).

Pozitivan HLA B27 antigen jedan je od kriterijuma za dijagnozu posebnog oblika JIA - artritisa udružen sa entezitisom, takođe je i značajan prediktivni faktor za razvoj spondiloartropatije.

U dijagnostičkom algoritmu značajno mesto imaju i različite metode vizuelizacije zglobova. Radiološki pregled zglobova važan je u diferencijalno dijagnostičkom postupku (isključenje drugih potencijalnih uzroka bola u zglobovima), ali i u praćenju kumulativnog efekta inflamacije (3). U dečjem uzrastu ovaj nalaz ima svoje specifičnosti. S obzirom da je zglobna hrskavica kod dece deblja nego kod odraslih, koštane erozije kod JIA se kasnije radiografski prikazuju u odnosu na bolesnike sa

RA. Kod dece sa JIA karakteristična je i pojava različitih poremećaja u lokalnom rastu kosti, što se manifestuje kao kašnjenje ili zaustavljanje formiranja centara okoštavanja, ubrzan rast epifize, Harris-ove linije (posledica zastoja u rastu kosti) ili prerano zatvaranje epifiznih ploča. Kompleksnost skeleta u sazrevanju otežava primenu standardnih radioloških skorova za procenu oštećenja zglobova (6). Ultrasonografija omogućava detekciju zglobnog izliva, sinovijalne hipertrofije, tenosinovitisa, entezitisa, ranih erozija, ali zbog subjektivnosti neophodno je kliničko iskustvo u cilju tačne interpretacije nalaza (7). Magnetna rezonancija ima poseban značaj u detekciji ranih promena kod JIA, kao i u vizuelizaciji temporomandibularnih i sakroilijskih zglobova (8). Najznačajniji potencijalni nedostaci su visoka cena i potreba za sedacijom kod male dece. U dijagnostičkom algoritmu primenjuje se i kompjuterizovana tomografija koja ima poseban značaj u vizuelizaciji koštanih struktura i scintigrafija za ranu detekciju i lokalizaciju inflamacije.

Internacionalna liga za borbu protiv reumatizma ILAR jasno definiše 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u prvih šest meseci bolesti i prisutnih ekstraartikularnih manifestacija: sistemski artritis, oligoartritis (perzistentni i prošireni), poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom (RF), poliartritis sa pozitivnim RF faktorom, psorijazni artritis, artritis sa entezitisima i nediferentovani artritis (2, 9).

Sistemski JIA se po etiopatogenetskom mehanizmu nastanka izdvaja od ostalih podtipova JIA i predstavlja multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije (1). Obavezan dijagnostički kriterijum je artritis i povišena telesna temperatura intermitentnog tipa, u trajanju od najmanje dve nedelje, praćena je pojavom eritematozne, makulozne ospe koja se javlja u fazama febrilnostina predilekcionim mestima. Artritis u sistemske forme JIA je najčešće poliartrikulni, uz zahvatanje cervikalnog dela kičmenog stuba, temporomandibularnih zglobova, a u kasnijem toku i kukova (10).

Oligoartikularni JIA karakteriše upala manje od 5 zglobova u prvih šest meseci od početka bolesti i odsustvo sistemskih znakova. Javlja se najčešće između 3 - 5. godine života, češće kod devojčica i karakteriše ga asimetrična prezentacija i afekcija krupnih zglobova donjih ekstremiteta.

Ukoliko se prvih 6 meseci od početka bolesti artritis proširi na 5 i više zglobova onda se artritis klasifikuje kao prošireni oligoartritis. Zbog povećanog rizika za nastanak uveitisanefidne su redovne oftalmološke kontrole (11,12), posebno ukoliko je prisutna ANA. Poliartrikularni JIA klinički karakteriše prisustvo artritisa na pet i više zglobova tokom prvih šest meseci bolesti, koji se u zavisnosti od prisustva reumatoidnog faktora u serumu (RF) deli na RF-pozitivni i RF-negativni JIA. Češće se javlja u devojčica u periodu adolescencije. Obično počinje simetričnom pojavom artritisa koji najpre zahvata sitne zglobove šaka i stopala, ručja i skočnih zglobova uz prisustvo jutarnje ukočenosti i osećaj umora (13).

Artritis sa entezitisom se najčešće javlja kod dečaka starijih od 6 godina i klinički se prezentuje oligoartritisom krupnih zglobova donjih ekstremiteta i entezitisom. Kod 30 do 40% dece bolest može zahvatiti i sakroilijske zglobove kičmenog stuba (sakroiliitis), te dalji tok bolesti kasnije poprima oblik spondiloartropatije odraslih. Postoji visoka udruženost sa prisustvom HLA B27 pozitivnosti. Od vanzglobnih manifestacija česta je pojava inflamatorne bolesti creva i akutnog prednjeg uveitisa, koji se razlikuje od hroničnog uveitisa po tome što su znaci upale oka vidljivi (14).

Dijagnoza psorijaznog artritisa se postavlja na osnovu artritisa i bar dva od sledeća tri kriterijuma: daktilitisa, promene na noktima ili pozitivne porodične anamneze psorijaze kod najmanje jednog bliskog srodnika prvog reda dijagnostifikovane od strane dermatologa.

Nediferentovani JIA imaju bolesnici koji klinički imaju artritis koji traje duže od 6 nedelja, ali ne ispoljavaju kriterijume za bilo koji od podtipova JIA ili pak ispunjavaju kriterijume za više od jednog podtipa JIA.

U dečjem uzrastu artritisi mogu predstavljati ozbiljan diferencijalno dijagnostički problem. Veoma je bitno obratiti pažnju na doba dana kada su prisutne zglobne tegobe, koji su zglobovi zahvaćeni i

koliko dugo tegobe traju i kojeg su intenziteta. Ukoliko se bolovi javljaju uglavnom u popodnevnim satima, traju kratko, umerenog su intenziteta i spontano prestaju najčešće su mehaničkog karaktera i nastaju kao posledica benignih ortopedskih stanja i konstitucije deteta. Lečenje nije potrebno, savetuje se sprovođenje fizikalnih procedura za jačanje tonusa muskulature. Prolazni sinovitis kuka je jedno od čestih bolnih stanja kod dece uzrasta od 3-10 godina. Karakteriše se jakim bolovima u preponi, otežanim hodaњem koji nastaju naglo kod prethodno potpuno zdravog deteta i bez podataka o traumі. Fizikalni pregled otkriva ograničene pokrete u jednom koksofemoralnom zgloбу, ređe u obа. Radiološki nalaz i laboratorijske analize su u granicama normale. Uz mirovanje i antiinflamatornu terapiju tegobe nestaju nakon par dana (15). Ukoliko se bolovi javljaju noću, bude pacijenta iz sna i uz to je prisutan niz konstitucionalnih simptoma (febrilnost, gubitak telesne težine) onda treba razmišljati o ozbilјnim kliničkim manifestacijama maligne bolesti. Ukoliko imamo febrilnog pacijenta sa monoartritisom koji je nastao akutno, a zglob je crven, otečen i topao svakako treba razmišljati i o septičnom artritisu. Zbog mogućeg ireverzibilnog oštećenja zgloba važno je odmah učiniti dijagnostičku punkciju i što pre započeti primenu antibiotske terapije (16). Veliku grupu predstavljaju i reaktivni artritis, uglavnom nastali nakon infekcija digestivnog li urogenitalnog trakta koji imaju dobar terapijski odgovor na nesteroidne antireumatike i dobru prognozu. Poststreptokokni reaktivni artritis pripada grupi reaktivnih artritisа, ali obično je nemigratornog karaktera. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnestičkog podatka o prethodnoj infekciji gornjeg respiratornog trakta i povišenog antistreptolizinskog titra (17). Artritis može nastati i u okviru Lajmske bolesti, kao i nakon virusnih infekcija. Tu su pre svega infekcije koje izazivaju virus rubele, parvo virus B19, Epstein-Barr virus, herpes virusi, virus varicella-zoster, virus hepatitisa B koji može da bude ozbilјan diferencijalno dijagnostički problem u fazi pre pojave ikterusa. U okviru sistemskih bolesti vezivnog tkiva javlja se neerozivni artritis koji obično ne ostavlja sekvele i funkcionalni nedostatak. I različite metaboličke bolesti mogu diferencijalno dijagnostički doći u razmatranje. Ovako široka lepeza različitih entiteta čini da se do dijagnoze JIA dolazi praktično isključivanjem svih nabrojanih bolesti i stanja.

Poznavanje pojedinačnih fenotipskih karakteristika, genetskih i seroloških specifičnosti svakog od JIA podtipа je omogućila razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama čime je izmenjen koncept lečenja, unapređen kvalitet života obolelih i prognoza ishoda bolesti (18,19)

LITERATURA

1. Cassidy TJ, Petty ER. Chronic Arthritis in Childhood. In: Cassidy TJ, Petty ER, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2016. p.206-60.
2. Petty ER, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass ND, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-4.
3. Kim KH, Kim DH. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. Korean J Pediatr. 2010;53(11):931-5.
4. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Int J Clin Rheumatol. 2013;8(1):109–21.
5. Lipinska J, Brozik H, Stanczyk J, Smolewska E. Anticitrullinated protein antibodies and radiological progression in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2012;39(5):1078-87.
6. Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzis JL. Imagins of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multimodality Approach. Radiographics. 2013;33(5):1255-73.
7. Magni-Manzoni S. Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2016;14(1):33.

8. *Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S, et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2015;74:1946-57.*
9. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22(8):1566-9.
10. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):56-9.
11. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):647-57.
12. Bou R, Adan A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int* 2015;35(5):777-85.
13. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369(9563):767-78.
14. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2138-49.
15. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg (Am)* 1999; 81: 1662-70.
16. Wall EJ. Childhood osteomyelitis and septic arthritis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:73-6.
17. Bont L, Brus F, Dijkman-Neerincx RH, Jansen TL, Meyer JW, Janssen M. The clinical spectrum of post-streptococcal syndromes with arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(6):750-2.
18. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):465-82.
19. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(11):2290-4.

Pfizer



Rheumatology

Pfizer HCP Corporation, Predstavništvo Beograd
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd • Tel: 381.11.3630 000 • Fax: 381.11.3630 033 • e-mail: office_serbia@pfizer.com



Pfizer *Rheumatology*

Pfizer HCP Corporation, Predstavništvo Beograd
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd • Tel: 381.11.3630 000 • Fax: 381.11.3630 033 • e-mail: office_serbia@pfizer.com

jednom
mesečno



Simponi[®]
golimumab



Samo za stručnu javnost
Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.
Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi,
izuzetno se lek može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, sto mora biti
naznačeno i overeno na poledini Rp.

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

RHEU-1193380-0000

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 46. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 140 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

Doing now what patients need next

