

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 47 * Saplment 1 * 2017
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



ZBORNİK RADOVA

Kragujevac, Hotel Kragujevac, 23 - 26. 9. 2017





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

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 47 * Supplement 1 * 2017
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik: Prof. dr Milan Petronijević
Generalni sekretar: Asist. dr sci. med. dr Predrag Ostojic
Sekretari: Dr Bojana Knežević, dr Jelena Čolić
Teh. sekretar: Gordana Ristanović

Članovi:

Prof. dr Nemanja Damjanov
Prof. dr Marina Deljanin Ilić
Prof. dr Branislava Glišić
Prim. dr Mirjana Lapčević
Prof. dr Aleksandra Lučić Tomić
Prof. dr Igor Mitić
Asist. dr Jovan Nedović
Prim. dr Negovan Stojšić
Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica
Prof. dr Jelena Vojinović

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik: Prof. dr Nada Vujasinović Stupar
Sekretari: Asist. dr sci. med. dr Pavlov Dolijanović
Asist. dr sci. med. dr Ivica Jeremić

Članovi:

Prof. dr Nemanja Damjanov
Prof. dr Branislava Glišić
Prof. dr Tatjana Ilić
Asist. dr sci. med. dr Predrag Ostojic
Prof. dr Marija Radak Perović
Doc. dr Goran Radunović
Doc. dr Gorica Ristić
Doc. dr Bojana Stamenković
Doc. dr Sonja Stojanović
Prim. dr sci. med. dr Gordana Sušić, naučni saradnik
Doc. dr Mirjana Šefik Bukilica
Prof. dr Jelena Vojinović

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (URES)
I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS)
SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM
KRAGUJEVAC 2017**

Poštovani,

Ovogodišnji kongres održava se u prvoj prestonici moderne Srbije u kojoj je, u najstarijoj srpskoj Skupštini, donet prvi srpski „Sretenjski“ ustav, u kojoj su osnovane najstarija srpska gimnazija (Visoka škola), prva srpska štamparija, prvo srpsko pozorište, začeta srpska industrija... U skladu sa tim, nadamo se da će duh ovoga grada doprineti da Kongres Udruženja reumatologa Srbije i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije uspešno ostvari svoju misiju širenja znanja, stvaranja, kreativnosti, međusobnog uvažavanja i druženja.

Aktuelna naučna i stručna dostignuća reumatologa Srbije su predstavljena u vidu usmenih i poster prezentacija. Visoke ocene radova prezentovanih na prošlogodišnjem kongresu od strane uglednih predavača iz inostranstva obećavaju i obavezuju. Siguran sam da će kao i prethodnih godina, radovi sa ovogodišnjeg kongresa naći put ka evropskoj i svetskoj medicinskoj javnosti afirmišući našu reumatologiju.

Ovogodišnja novina je sesija usmenih prezentacija iz oblasti kazuistike.

Pored „radionica“ i „aktuelnih problema“, koji se sada već tradicionalno organizuju kao „*pro et contra*“, akreditovani kursevi i prateći program sponzorisanih predavanja i simpozijuma će omogućiti razmenu iskustava i stavova i rešavanje dilema.

Kao gosti, svoja znanja i iskustva preneće nam stručnjaci sa univerziteta i institucija iz Italije, Švedske, Hrvatske i Rumunije.

Druženje i neformalna razmena mišljenja i znanja se podrazumevaju.

Želim Vam uspešan rad, srdačan pozdrav,

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije
Prof dr Milan Petronijević



SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA 7

PL 01. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 02. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 03. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 04.

Goran Radunović

TOK I ISHOD ZAPALJENSKIH REUMATSKIH BOLESTI U DANAŠNJE VREME . . . 9

PL 05. Sadržaj predavanja nije priložen

PL 06.

Frane Grubišić

**KVALITETA ŽIVOTA OSOBA OBOLJELIH
OD REUMATSKIH I KOŠTANO-MIŠIĆNIH OBOLJENJA 11**

PL 07.

Ciprian Rezus, Elena Rezus

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN GOUTH 13

PL 08.

Branislava Glišić

KOŠTANO ZGLOBNE MANIFESTACIJE NEREUMATIČNIH BOLESTI 15

PL 09.

Jovan Nedović

POLIMIOZITIS KAO DEO SPEKTRA INFLAMATORNIH MIOPATIJA 21

AKTUELNI PROBLEM (Pro et Contra). 27

Vera Milić

DILEME U LEČENJU PRIMARNOG SJÖGRENVOG SINDROMA 29

USMENA SAOPŠTENJA 33

(US 01 –US 12) 35

POSTER PREZENTACIJE 53

(P 01 –P 29) 55

RADIONICE 81

RADIONICA 1.

Ivica Jeremić, Margita Mijušković, Tatjana Jović

KOŽNE PROMENE U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA 83

RADIONICA 2.

Dejan Ćelić, Tatjana Ilić

VASKULITISI UDRUŽENI SA ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM ANTITELIMA (ANCA)	87
---	-----------

PROGRAM ORS-a.	89
-------------------------------	-----------

*Vera Milić, Milica Grujić, Jelena Marinković-Erić, Dragana Duisin,
Jasmina Barisić, Nemanja Damjanov*

PETOFAKTORSKA ANALIZA LIČNOSTI BOLESNIKA SA PRIMARNIM SJÖGRENNOVIM SINDROMOM – UDRUŽENOST SA SOCIODEMOGRAFSKIM FAKTORIMA I KOMORBIDITETOM	91
--	-----------

Mirjana Lapčević, Ivica Jeremić

UZROCI LOŠE ADHERENCE IZ UGLA LEKARA I BOLESNIKA	94
---	-----------

Mirjana Veselinović

FIBROMIJALGIJA	96
---------------------------------	-----------

Biljana Kilibarda

PUŠENJE KAO FAKTOR RIZIKA ZA HRONIČNE NEZARAZNE BOLESTI (HNB) I ULOGA ZDRAVSTVENIH RADNIKA U PREVENCIJI.	99
---	-----------

Biljana Arsin

TERAPIJSKI PROTOKOL ZA PRIMENU METOTREKSATA (MTH) KOD ZAPALJENSKIH REUMATSKIH BOLESTI.	100
--	------------

Jelica Mišić

PRIMENA ORALNIH CITOSTATIKA U REUMATOLOGIJI, BEZBEDNO RUKOVANJE LEKOM	100
--	------------

Bojana Pavlović

VAŽNO JE ZAPAMTITI	101
-------------------------------------	------------

Marijana Kuslev

ULOGA AMBULANTE ZA KLINIČKA MERENJA U LEČENJU OBOLELIH OD REUMATSKIH ZAPALJENSKIH BOLESTI.	101
---	------------

AKREDITOVANI KURSEVI	103
---------------------------------------	------------

Gorica Ristić, Ksenija Božići, Jasenka Vasić

PUT DO RANE DIJAGNOZE SPONDILOARTRITISA	105
--	------------

Bojana Stamenković, Jovan Nedović, Sonja Stojanović, Ivana Aleksić, Jasmina Jocić

PRIMENA BALNEOTERAPIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA	113
--	------------

PLENARNA PREDAVANJA (PL)

PL 04.*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu***TOK I ISHOD ZAPALJENJSKIH REUMATSKIH BOLESTI U DANAŠNJE VREME**

GORAN RADUNOVIĆ

Savremena epidemiološka ispitivanja ukazuju da se svuda u svetu beleži lagani trend pada incidencije reumatoidnog artritisa (RA) i u isto vreme blag porast incidencije sistemskog eritemskog lupusa (SLE). U isto vreme tokom proteklih decenija u svetu se konstatuje i objektivni pad mortaliteta od RA¹. Za takav pomak u borbi protiv RA treba da zahvalimo sve doslednijoj primeni strategije lečenja do zadatog cilja i u isto vreme pojavi savremenih bioloških lekova. Na primer, analiza mortaliteta u opštoj populaciji u Velikoj Britaniji, koja je uporedila mortalitet bolesnika sa RA u odnosu na petostruko veći broj osoba bez RA, koje su odgovarale bolesnicima sa RA po starosti i polu, pokazala je da postoji ubedljivi trend pada mortaliteta u kohorti bolesnika čija je dijagnoza postavljena u periodu od 2007. do 2014. u odnosu na bolesnike čija je dijagnoza postavljena u prethodnom sedmogodišnjem periodu, odnosno od 1999. do 2006. godine. Autori su uporedili stope smrtnosti, indeks hazarda (hazard ratio – HR, koristeći COX -proporcionalni model hazarda) i razlike u stopama smrtnosti (koristeći aditivni model hazarda) između RA i non-RA kohorti koje su bileuravnotežene u odnosu na ostale potencijalne uticaje.

Pacijenti sa RA koji je otkriven između 1999. i 2006. godine imali su znatno veću stopu smrtnosti od pripadnika novije kohorte između 2007. i 2014. godine (tj., 29,1 u odnosu na 18,0 smrtnih ishoda /1000 pacijent-godina), u poređenju sa umerenom razlikom kod osoba bez RA (17,0 u odnosu na 12,9 umrlih / 1000 godina). Odgovarajuće razlike u apsolutnom mortalitetu bile su 9,5 umrlih / 1000 pacijent-godina (95% CI, 7,5 do 11,6) i 3,1 umrlih /1000 pacijent-godina (95% CI 1,5 do 4,6). Rizik umiranja (HR), kod bolesnika sa RA u odnosu na opštu populaciju bio je 1,56, tj. za 56% veći (95% CI 1,44 do 1,69) u kohorti 1999. do 2006. godine u odnosu na populaciju i 1,29; odnosno samo 29% veći (95% CI 1,17 do 1,42) u kohorti 2007. do 2014. godine u odnosu na opštu populaciju (obe *p* vrednosti bile su <0,01)¹.

Preživljavanje pacijenata sa RA se znatno popravilo tokom protekle decenije, u većoj meri nego u opštoj populaciji. Najverovatniji razlozi za poboljšanje preživljavanja pacijenata sa RA su rano otkrivanje bolesti i savremeno lečenje same bolesti i njenih komorbiditeta poslednjih godina. Najvažniji uzroci smrti kod bolesnika sa RA danas pripadaju grupaciji kardiovaskularnih bolesti, uključujući ubrzanu aterosklerozu, koronarnu bolest, kardiomiopatiju, kao i povezane bolesti metabolizma.

Iako su u biomedicinskoj literaturi mogu naći različiti stavovi, danas je ipak jasno da je u pogledu rizika umiranja psorijazni artritis (PsA) oboljenje koje ima manji uticaj na očekivanu dužinu života u populaciji od RA. Grupa reumatologa iz Skandinavije pratila je trend mortaliteta kod bolesnika sa PsA u Švedskoj u periodu od 1995. do 2011. godine i rizik umiranja u ovom periodu bio je svega 1,22 puta veći nego kod ostalih stanovnika. To se ipak nije moglo reći kod obolelih sa aksijalnim oblikom spondilartritisa, gde je rizik umiranja bio čak oko 4 puta veći kod bolesnika koji su u isto vreme imali periferno i aksijalno zahvatanje u odnosu na populaciju². U oba slučaja za porast mortaliteta najviše su bila odgovorne pridružene kardiovaskularne i maligne bolesti.

Ukoliko posmatramo najčešću sistemsku bolest vezivnog tkiva u užem smislu, SLE, izgleda da se poslednjih godina ne zapaža trend smanjivanja mortaliteta, kao kod bolesnika sa RA. Prosečno preživljavanje kod bolesnika sa SLE pedesetih godina godina prošlog veka bilo je svega oko 50% za 5 godina³. U prošloj deceniji rizik umiranja kod bolesnika sa SLE bio je oko 2,4 puta veći u odnosu na opštu populaciju u razvijenim zemljama³. Uzroci umiranja bolesnika sa SLE danas najčešće nisu povezani sa aktivnošću i težinom visceralnih manifestacija bolesti, odnosno sa teškim bubrežnim, neuropsihijatijskim i hematološkim manifestacijama, već su uglavnom posledica kardiovaskularnog oboljenja ili teških infekcija⁴. Mortalitet kod bolesnika sa SLE znatno se smanjio počev od ere široke primene glukokortikoida sedamdesetih godina prošlog veka sve do početka XXI veka – čak za oko 60%³. U Velikoj Britaniji sprovedena je još jedna analiza trenda mortaliteta u 2 sedmogodišnja perioda (slično kao kod bolesnika sa RA od 1999. do 2006. i od 2007. do 2014. godine), ali ovog puta kod bolesnika sa SLE, koja je obuhvatila populaciju od oko 11 miliona stanovnika. Rizik umiranja u ranijem sedmogodišnjem periodu bio je 2,15 puta veći u odnosu na populaciju i 2,12 puta veći u kasnijem periodu⁴. Zabeleženo je minimalno smanjenje rizika umiranja u kasnijem periodu, ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Možemo zaključiti da je borba protiv hroničnog artritisa poslednjih godina, koja je bila zasnovana na konceptu lečenja do zadatog cilja i na ranoj primeni novih efikasnih lekova, pokazala značajne rezultate čak i u pogledu smanjenja mortaliteta. Nažalost, takvo unapređenje lečenja nije postignuto kod obolelih od sistemskih bolesti vezivnog tkiva.

Literatura

1. Zhang Y, Lu N, Peloquin C. et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:408–413.
2. Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, and Alenius GM. Disease Activity and Increased Risk of Cardiovascular Death among Patients with Psoriatic Arthritis. *Journal Rheumatol* 2016; 43(12): 2155-61.
3. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L. et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550-57.
4. Jorge A, Lu N, Rai SK, Choi H. Mortality Trends in Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Cohort Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10).

PL 06

*Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
BC Sestre Milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska*

**KVALITETA ŽIVOTA OSOBA OBOLJELIH
OD REUMATSKIH I KOŠTANO-MIŠIĆNIH OBOLJENJA**

FRANE GRUBIŠIĆ

Svjetska zdravstvena organizacija kvalitetu života definira kao pojedinčevu percepciju pozicije u specifičnom kulturološkom, društvenom te okolinskom kontekstu. Među istraživačima postoji slaganje oko dva osnovna aspekta koncepta kvalitete života: subjektivnost i multidimenzionalnost. Subjektivnost se odnosi na činjenicu da se kvaliteta života može razumjeti samo iz perspektive pojedinca. Multidimenzionalnost potječe iz psihometrijske tradicije mjerenja zdravstvenog statusa (zdravlje je tradicionalno prepoznato kao multidimenzionalni konstrukt) i iz rezultata istraživanja koja sistematski pokazuju da postoje brojna različita područja života pojedinca važna za njegovu kvalitetu života.

Utjecaj koštano-mišićnih oboljenja u općoj je populaciji povezan sa onesposobljenošću i procjenjuje se mjerama kvalitete života povezanim sa zdravljem. Sociodemografska obilježja (npr. stupanj obrazovanja, obiteljska potpora, (ne)zaposlenost, trajanje bolesti i liječenja, suočavanje/borba sa bolešću) mogu značajno utjecati na kvalitetu života povezane s zdravljem. Svako koštano-mišićno oboljenje rezultat je kompleksnih molekularnih mehanizama, s karakterističnim strukturnim promjenama (npr. panus, entezitis, sindezmofti, vaskulitis) i kliničkim simptomima/znakovima koji dodatno narušavaju kvalitetu života. Narušenoj kvaliteti života mogu pridonjeti i izvanzglobne manifestacije (popratni komorbiditeti, psorijaza), a nepovoljno će djelovati i na kvalitetu sna, spolni život, radnu produktivnost i dr.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem postala je važna mjera prilikom procjene zdravstvenog stanja i ishoda. Posljednjih nekoliko desetljeća, kvaliteta života je nova dimenzija učinkovitosti, a komplementarna je kvaliteti života temeljenoj na očekivanom životnom vijeku. Ocjena kvalitete života postaje zasebna disciplina u kojoj se primjenjuju validirani mjerni instrumenti: generički upitnici koji se primjenjuju kod različitih grupa bolesnika neovisno o dijagnozi bolesti/nesposobnosti ili bolest specifični upitnici/mjerni instrumenti koji su usmjereni na probleme povezane sa određenom bolešću. Upitnici kvalitete života koji se primjenjuju u kliničkoj praksi obuhvaćaju pitanja koja se odnose na različite sastavnice života i specifične simptome. Dobiveni podaci liječnicima mogu biti putokaz kako unaprijediti liječenje, prepoznati specifične probleme i prepreke sa kojima se bolesnici susreću i na koji im način mogu pomoći kako bi postigli što bolju kvalitetu života. Zaključno, tjelesno funkcioniranje, ograničenje obavljanja određenih aktivnosti i tjelesna bol su najčešće zahvaćene domene kod različitih koštano-mišićnih oboljenja, iako se nepovoljan učinak bolesti može očekivati i u području socijalnog funkcioniranja, vitalnosti i općeg zdravlja.

PL 07.**CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN GOUT**Ciprian Rezus¹, Elena Rezus²

^{1,2}”Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine, Iasi, Romania, ¹Department of Medical Specialties- ³Internal Medical Clinic, “Sf.Spiridon” County Emergency Hospital Iasi, ²Department of Medical Specialties- ¹Rheumatological Clinic, Clinical Rehabilitation Hospital Iasi

Uric acid (UA) is the final product of purine oxidative degradation in the human body and is considered to be a significant parameter for human health. Hyperuricemia is a very frequent condition with a prevalence varying between 2.6-47% in different populations. Body mass index (BMI) was proven to be the most important predictor of hyperuricemia. Gout prevalence in the general population varies within wide limits (1- 15%), the male population being more frequently affected. Apart from gout, abnormally high serum UA titers have been linked to other conditions such as hypertension, stroke, elements of the metabolic syndrome (hypertriglyceridemia, obesity and insulin resistance) as well as kidney disease. Novel research points to a higher cardiovascular risk in patients with gout compared to other rheumatic conditions. A recent study found that 51.9% of patients with gout were hypertensive prior to diagnosis. Furthermore, the relative risk for gout among hypertensive patients was 1.99 (95% confidence interval 1.92-2.06) compared to a lower risk those without hypertension. Hyperuricemia and gout are associated with the metabolic syndrome. A hypocaloric and hypolipidic diet are recommended to these patients. This type of diet lowers the urate level by increasing its clearance. It is also recommended to avoid purine rich foods, decrease alcohol and sweetened beverage consumption. The importance of maintaining UA homeostasis is emphasized in certain studies which showed that disease outcome may also be influenced by UA levels in the above-mentioned cardiovascular pathologies. However, the direct pathogenic role of hyperuricemia in cardiovascular diseases is yet to be fully elucidated.

1. Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;22:2501-2512. doi:10.12659/MSM.899852.
2. Rezuş E, Burlui A, Macovei L. Crystal-Related Arthropathies In. *Essential Rheumatology for trainees and medical students*, “Gr. T. Popa”, U. M. F. Iaşi, 2016, 166-189.
3. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *The BMJ*. 2012;344:d8190. doi:10.1136/bmj.d8190.
4. Keenan R., Nowatzky J., Pillinger M. Etiology and Pathogenesis of Hyperuricemia and Gout. In: Firestein G., Budd R., Gabriel S., McInnes I., O’Dell J. *Kelley’s Textbook of Rheumatology* 9th Ed Saunders, 2012, 1533-1553.
5. Meek, Inger L., et al. “Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population.” *Rheumatology* 52.1 (2012): 210-216.

PL 08.

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

KOŠTANO ZGLOBNE MANIFESTACIJE NEREUMATIČNIH BOLESTI

BRANISLAVA GLIŠIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Koštano zglobne manifestacije mogu biti deo kliničke slike nereumatičnih bolesti. Nekada su prvi znak i mesecima prethode drugim simptomima i znacima bolesti. Najčešće se javljaju u endokrinim i malignim bolestima i infekcijama. U većini slučajeva patofiziološki mehanizam nije poznat. U hipotireozi smanjenje glikogenolize i mitohondrijalnog oksidativnog metabolizma uslovljava bolove u mišićima, umor i opštu slabost. Modifikacije kolagena izazvane glukozom i mikrovaskularna bolest su izgleda uzrok sindroma ograničene pokretljivosti zglobova u šećernoj bolesti. Kod bolesnika sa limfomom ili leukemijom u sinoviji se nalaze infiltrati malignim ćelijama. Spektar koštano zglobnih manifestacija šećerne bolesti je širok. Jedna od njih je dijabetični sindrom šake koji postepeno dovodi do fleksione kontrakture prstiju. Tiroidna miopatija se može ispoljiti asimptomatskim povećanjem koncentracije mišićnih enzima, slabošću proksimalne muskulature ili polimiozitisu sličnim sindromom (Hoffmannov sindrom). Klinička slika sarkoidoze podseća na mnoge reumatične bolesti. Pacijenti mogu imati entezitis, akutni ili hronični artritis. Granulomatozna miopatija sa bolom i/ili slabošću proksimalne muskulature podseća na polimiozitis. Karcinomski poliartritis je seronegativni artritis koji nekada može i godinu dana prethoditi pojavi maligniteta. Jedan od paraneoplastičnih sindroma je i recidivski seronegativni simetrični sinovitis sa "pitting" edemom (RS3PE). U malignim bolestima se mogu ispoljiti različiti oblici vaskulitisa. Oko 25% pacijenata sa dermatomiozitisom ima ili će razviti malignu bolest. Lupusu sličan sindrom čine poliserozitis, pneumonitis, Raynaudov fenomen sa gangrenama, artritis i glomerulonefritis. Bolesnici mogu imati i leukopeniju i pozitivna ANA. Onkogeno osteomalacija je povezana sa tumorima porekla mezenhimskih ćelija. Karakterišu je hipofosfatemija, hiperfosfaturija i smanjena koncentracija 1,25 dihidroksivitamina D3 u plazmi. Mnoge virusne infekcije su praćene akutnim artritismom. Danas je naročito aktuelna HIV infekcija. Artralgijske ili artritisne su najčešće koštano zglobne manifestacije.

Ključne reči: koštano zglobne manifestacije, nereumatične bolesti, endokrine bolesti, maligne bolesti, infekcije

Koštano zglobne manifestacije mogu biti deo kliničke slike nereumatičnih bolesti. Nekada su prvi znak i mesecima prethode drugim simptomima i znacima bolesti. Najčešće se javljaju u endokrinim i malignim bolestima i infekcijama (1,2).

U većini slučajeva patofiziološki mehanizam nije poznat. U hipotireozi smanjenje glikogenolize i mitohondrijalnog oksidativnog metabolizma uslovljava bolove u mišićima, umor i opštu slabost. Modifikacije kolagena izazvane glukozom i mikrovaskularna bolest su izgleda uzrok sindroma ograničene pokretljivosti zglobova u šećernoj bolesti. Kod bolesnika sa limfomom ili leukemijom u sinoviji se nalaze infiltrati malignim ćelijama.

Endokrinološke bolesti

Spektar koštano zglobnih manifestacija šećerne bolesti je širok (3,4). Jedna od njih je dijabetični sindrom šake koji postepeno dovodi do fleksione kontrakture prstiju. Charcotov zglob se javlja kod <1% svih osoba sa dijabetesom. Većina pacijenata je starija od 40 godina i ima dugotrajnu, slabo kontrolisanu bolest. Dijabetičnu osteolizu karakteriše osteoporoza i različit stepen resorpcije distalnih metatarzalnih kostiju i proksimalnih falangi stopala. Dijabetična amiotrofija se ispoljava jakim bolovima i disestezijom proksimalne musculature donjih ekstremiteta. Dijabetični humeroskapularni periartritis i difuzna skeletna hiperostoza se obično javljaju kod žena sa dugotrajnim insulin nezavisnim dijabetesom. Osobe sa šećernom bolesti imaju i više od 2 puta veći rizik od nastanka sindroma karpalnog tunela. Dijabetes je i čest razlog pojave „trigger finger”.

U hipotireozu se može ispoljiti artritis veoma sličan ranom reumatoidnom artritisu. Miksedemska artropatija zahvata velike zglobove. Sindrom karpalnog tunela se viđa kod oko 10% bolesnika sa hipotireozom. I hipotireoza je čest uzrok „trigger finger”. Veza između hipotireoze i bolesti mišića je dobro poznata. Tiroidna miopatija se može ispoljiti asimptomatskim povećanjem koncentracije mišićnih enzima, slabošću proksimalne muskulature ili plimiozitisu sličnim sindromom (Hoffmannov sindrom).

Gravesova bolest veoma retko dovodi do oticanja mekih tkiva ruku, pojave batičastih prstiju i periostitisa. Oboleli mogu imati miopatiju sa značajim porastom CPK i teškom slabošću proksimalne musculature koja podseća na polimiozitis.

Klasična muskuloskeletna manifestacija primarnog hiperparatiroidizma je osteitis fibrosa cystica. Pacijenti sa hiperparatiroidizmom često imaju slabost proksimalne musculature sa normalnim CPK i akutne napade pseudogihata (5).

Porodična hiperholesterolemija i mešovita hiperholesterolemija mogu dovesti do stvaranja ksantoma na tetivama, naročito Ahilovoj. Kod pojedinih bolesnika se javljaju tendinitisi, oligoartritis ili migratorni poliartritis.

Sarkoidoza

Klinička slika sarkoidoze podseća na mnoge reumatične bolesti (6,7). Pacijenti mogu imati entezitis, akuti ili hronični artritis. Granulomatozna miopatija sa bolom i/ili slabošću proksimalne muskulature podseća na polimiozitis. Granulomske promene se mogu naći na kostima prstiju. U uznapredovaloj bolesti se viđaju i litičke promene na kostima perifernih zglobova.

Maligne bolesti

Karcinomski poliartritis je seronegativni artritis koji nekada i godinu dana prethoditi pojavi maligniteta (8). Mogući patogeni faktori su hormoni, citokini, peptidi, antitela i citotoksični limfociti. Obično se javlja kod karcinoma dojke, pluća, debelog creva, jajnika, želuca, orofarinksa, jednjaka i limfoproliferativnih bolesti. Učestalost artritisa u akutnim leukemijama je oko 4% kod odraslih i 14% kod dece. Bol u leukemičnom artritisu je veoma jak i ne reaguje na standardnu terapiju. U mijelodisplastičkom sindromu je češći monoartritis. Amiloidni artritis se uglavnom sreće kod bolesnika sa multiplim mijelomom. Relativno je bezbolan, a zahvata ramena, kolena i ručja. Sinovijska tečnost sadrži depozite amiloida. Hiperurikemija i giht su relativno česti kod bolesnika sa leukemijama, policitemijom i limfomima. Jedan od paraneoplastičnih sindroma je i recidivski seronegativni simetrični sinovitis sa „pitting” edemom (RS3PE). Hipertrofična osteoartropatija se obično vezuje za adenokarcinom pluća. Prevalencija varira između 6% i 12%.

U malignim bolestima se mogu ispoljiti različiti oblici vaskulitisa (9,10). Kožni leukocitoklastični vaskulitis je najčešći paraneoplastični vaskulitis. Promene na koži se javljaju pre, u vreme ili nakon postavljanja dijagnoze maligne bolesti. Starije životno doba, odsustvo infekcije ili autoimune bolesti i hronični recidivirajući tok pobuđuju sumnju na malignu etiologiju vaskulitisa. Nodozni poliarteritis je drugi po učestalosti paraneoplastični vaskulitis. Angiocentrične i angioinvazivne promene u različitim organima mogu biti posledica velikih B ćelijskih limfoma. Pretežno ili isključivo ekstrapnodalna bolest se nekada teško razlikuje od granulomatoze sa poliangiitisom. Raynaudov fenomen se može javiti kod bolesnika sa karcinomom digestivnog trakta, pluća, jajnika, bubrega ili limfoproliferativnim bolestima. Patogenetsku osnovu čine krioglobulinemija, vazospazam, hiperkoagulabilnost i/ili vaskulitis. Kod teških oblika sa gangrenama i osoba starijih od 50 godina uvek treba razmišljati o malignoj etiologiji.

Oko 25% pacijenata sa dermatomiozitisom ima ili će razviti malignu bolest (pluća, jajnik, dojka, nazofarinks, testis, limfno tkivo, malignim melanomom). Kod paraneoplastičnog DM kožne promene su ekstenzivnije i slabije reaguju na standardnu terapiju (11,12).

Sklerodermi slične promene se javljaju kod osoba sa tumorima želuca, dojke i pluća, melanomom i osteoklastičnim mijelomom. POEMS sindrom je osteoklastični mijelom sa polineuropatijom, endokrinopatijom i promenama kože sličnim sklerodermi. Kožne promene se ne poboljšavaju sa uklanjanjem tumora pa neki autori ovu pojavu ne smatraju klasičnim paraneoplastičnim sindromom. Paraneoplastični eozinofilni fasciitis od sistemske skleroze razlikuje odsustvo Raynaudovog fenomena.

Palmarni fasciitis-poliartritis sindrom se vezuje za karcinom jajnika, endometrijuma, želuca i prostate. Artritis je rezistentan na terapiju kortikosteroidima. Sindrom panikulitis-poliartritis se obično viđa kod osoba sa malignitetima pankreasa (13). Kod starijih osoba sa ovim sindromom uvek treba prvo isključiti tumor pankreasa.

Lupusu sličan sindrom čine poliserozitis, pneumonitis, Raynaudov fenomen sa gangrenama, artritis i glomerulonefritis (14). Bolesnici mogu imati i leukopeniju i pozitivna ANA. Kao paraneoplastični sindrom obično prethodi pojavi tumora. Pacijenti sa angioimunoblastnim T ćelijskim limfomom mogu imati artritis, Coombs pozitivnu hemolitičku anemiju, kožne promene, temperaturu i gubitak na telesnoj težini što sve podseća na sistemski eritemski lupus ili Stilovu bolest.

Onkogeno osteomalacija je povezana sa benignim tumorima koji potiču iz mezenhimskih ćelija (15). Karakterišu je hipofosfatemija, hiperfosfaturija i smanjena koncentracija 1,25 dihidroksivitamina D3 u plazmi. Oboleli imaju difuzne bolove u kostima, spontane prelome i slabost proksimalnih mišića. U većini slučajeva, uklanjanje tumora dovodi do normalizovanja metaboličkog poremećaja. Ako resekcija tumora nije moguća sprovodi se nadoknada fosfata i vitamina D.

Infekcije

Mnoge virusne infekcije su praćene akutnim artritismom. Najčešće se pominju Parvovirus B19, virusi hepatitisa A, B i C, alfavirus, retrovirusi i dr. Danas je naročito aktuelna HIV infekcija. Artralgije ili artritis su najčešće muskuloskeletne manifestacije (16). Ređe su avaskularna nekroza kosti, inflamatorna miopatija i sistemski vaskulitisi.

ZAKLJUČAK

Čitav niz koštano zglobnih manifestacija se javlja kod osoba sa različitim bolestima endokrinog sistema, malignim bolestima i infekcijama. Svesni ove činjenice lekari treba pažljivo da uzmu anamnezu i obave pregled bolesnika, a zatim da sprovedu ispitivanja kojima će doći do dijagnoze i etiološke terapije.

Literatura

1. Chakravarty SD, Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:37-43.
2. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008;7:352-8.
3. Bañón S, Isenberg DA. Rheumatological manifestations occurring in patients with diabetes mellitus. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:1-10.
4. Holte KB, Juel NG, Brox JI, Hanssen KF, Fosmark DS, Sell DR, Monnier VM, Berg TJ. Hand, shoulder and back stiffness in long-term type 1 diabetes; cross-sectional association with skin collagen advanced glycation end-products. The Dialong study. *J Diabetes Complications.* 2017;31:1408-14.
5. Pappu R, Jabbour SA, Regianto AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol.* 2016;35:3081-7.
6. Korsten P, Chehab G. [Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis]. *Z Rheumatol.* 2017;76:408-414.
7. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:499-504.
8. Marengo MF, Suarez-Almazor ME, Lu H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:551-72.
9. Park HJ, Ranganathan P. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:593-606.
10. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473.
11. Shrivastav A, Kumar V, Pal J. Dermatomyositis associated with acute myelocytic leukemia. *Rheumatol Int.* 2010;30:671-3.
12. A. Chakrouna, J. Guigayc, A. Lusinchi, P. Marandas, F. Janot, D.M. Hartl. Paraneoplastic dermatomyositis accompanying nasopharyngeal carcinoma: Diagnosis, treatment and prognosis *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 2011; 128: 127-31
13. Poelman SM, Nguyen K. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell pancreatic carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2008;12:38-42.
14. Cedeno-Laurent F, Obstfeld AE, Boni A, Lipoff JB. Lupus-like eruption as the presenting sign of acute myeloblastic leukemia. *Lupus.* 2016;25:312-4.
15. Gardner KH, Shon W, Folpe AL, Wieland CN, Tebben PJ, Baum CL. Tumor-induced osteomalacia resulting from primary cutaneous phosphaturic mesenchymal tumor: a case and review of the medical literature. *J Cutan Pathol.* 2013;40:780-4.
16. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Dec 24. pii: kew418. doi: 10.1093/rheumatology/kew418. [Epub ahead of print]

*SUMMARY**Clinic for Rheumatology, Military Medical Academy, Belgrade***BONE JOINT MANIFESTATIONS OF NON-RHEUMATIC DISEASES**

BRANISLAVA GLIŠIĆ

Bone joint manifestations can be part of a clinical picture of non-rheumatic diseases. Sometimes the first sign and months are preceded by other symptoms and signs of illness. They most commonly occur in endocrine and malignant diseases and infections. In most cases, the pathophysiological mechanism is not known. In hypothyroidism, the reduction of glycogenolysis and mitochondrial oxidative metabolism causes muscle pain, fatigue and general weakness. Modifications of glucose-induced collagen and micro vascular disease seem to be the cause of limited mobility syndrome in diabetes. In patients with lymphoma or leukemia in the synovia there are infiltrates malignant cells. The spectrum of bone joint manifestations of diabetes is broad. One of them is a diabetic hand syndrome that gradually leads to contracture of the fingers. Thyroid myopathy can be demonstrated by asymptomatic increase in muscular enzyme concentration, weakness of proximal musculature, or polymyositis-like syndrome (Hoffman's syndrome). The clinical picture of sarcoidosis resembles many rheumatic diseases. Patients may have enthesitis, acute or chronic arthritis. Granulomatous myopathy with the pain and / or weakness of the proximal musculature resembles polymyositis. Carcinoma polyarthritis is a seronegative arthritis that has been preceded by malignancy for a year. One of the paraneoplastic syndromes is recurrent seronegative symmetric sinovitis with "pitting" edema (RS3PE). Various forms of vasculitis can be detected in malignant diseases. About 25% of patients with dermatomyositis have or will develop malignant disease. Lupus-like syndrome consists of polyserositis, pneumonitis, Raynaud's phenomenon with gangrene, arthritis and glomerulonephritis. Patients may also have leukopenia and positive ANA. Oncogenic osteomalacia is associated with tumors of the origin of mesenchymal cells. It is characterized by hypophosphataemia, hyperphosphaturia and decreased concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in plasma. Many viral infections are followed by acute arthritis. Today is a particularly current HIV infection. Arthralgia or arthritis are most commonly bone joint manifestations.

Key words: bone joint manifestations, non-rheumatic diseases, endocrine disorders, malignant diseases, infection

PL 09.*Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ Niš***POLIMIOZITIS KAO DEO SPEKTRA INFLAMATORNIH MIOPATIJA**

JOVAN NEDOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Idiopatske inflamatorne miopatije čini grupa sistemskih autoimunskih bolesti koje karakteriše slabost proksimalnih skeletnih mišića, povišena aktivnost mišićnih enzima i specifična autoantitela. One takođe, imaju karakteristične elektromiografske abnormalnosti ali svaka od njih ima relativno karakterističnu patohistološku sliku na mišićnoj biopsiji. Idiopatske inflamatorne miopatije se mogu klasifikovati na polimiozitis, dermatomiozitis, nekrotizujući autoimunski miozitis i miozitis sa inkluzionim telašcima. Farmakološki tretman obuhvata primenu glikokortikosteroida i imunosupresivnih lekova kao što su metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus i ciklofosfamid a u skorašnje vreme uključuje i rituksimab koji obećava kod rezistentnih slučajeva. Miozitis sa inkluzionim telašcima ostaje kao jedini entitet iz ove grupe koji je terapijski refrakteran na sve do sada primenjene terapijske postupke.*

Ključne reči: *idiopatska inflamatorna miopatija, polimiozitis, dermatomiozitis, miozitis*

UVOD

Grupu idiopatskih inflamatornih miopatija (IIM) čini veći broj entiteta koji se karakterišu hroničnim zapaljenjskim ćelijskim infiltratima u poprečnoprugastoj muskulaturi sa posledičnom mišićnom slabošću. Pojava T ćelijskih infiltrata i autoantitela sugerišu autoimunske geneze ovih bolesti. Pored skeletnih mišića i miokarda, patološkim procesom mogu biti zahvaćeni i druga tkiva i organi (koža, pluća, zglobovi, gastrointestinalni trakt) što potvrđuje njihov sistemski karakter (1). Ovo su retke bolesti sa prevalencijom od oko 10 obolelih na 100000 stanovnika.

Klasifikacija i dijagnostika IIM su dugo bile zasnovane na klasifikacionim kriterijumima Bohana i Peter-a (2) koji razlikuju primarni idiopatski polimiozitis (PM), primarni idiopatski dermatomiozitis (DM), PM ili DM udružen sa neoplastičnom bolešću, dečiji PM ili DM i sindrom preklapanja PM ili DM sa nekom drugom sistemskom bolešću vezivnog tkiva. U to vreme „inclusion body myositis“ – IBM (miozitis sa inkluzionim telašcima) još nije bio poznat, a kao dalji nedostaci mogu se navesti i odsustvo testiranja senzitivnosti i specifičnosti ovih kriterijuma prema neurološkim i dermatološkim bolestima (3). Važno je napomenuti da se i danas dijagnoza IIM postavlja nakon isključenja miozitisa uzrokovanog infekcijskim, toksičnim i medikamentnim uzročnicima. Nakon ove klasifikacije bilo je više predloženih klasifikacija a vredno je pomenuti kompleksniju klasifikaciju koja je data od strane IMACS grupe (International Myositis and Clinical Studies Group) koja IIM razvrstava u devet različitih entiteta (1). U toku je izrada klasifikacionih kriterijuma za IIM u sklopu IMCCP (International Myositis Classification Criteria Project) podržan od strane ACC i EULAR-a. Sa aspekta kliničkog rada praktična je klasifikacija Dalakasa (4) koji IIM razvrstava u PM, DM, nekrotizujući autoimunski miozitis (NAM) i IBM.

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA IIM

Etiološki faktor IIM nije poznat ali su autoimunski mehanizmi osnova patogeneze IIM pri čemu, verovatno, različiti mehanizmi imaju određen značaj kod različitih entiteta. Kod PM i IBM citokini sekretovani od strane aktivisanih T Ly dovode do povećane ekspresije MHC-I Ag na sarkolemi mišićnih vlakana. CD8+ Ly prepoznaju mišićna vlakna sa aberantnom ekspresijom MHC-I Ag i invadiraju ih sa posledičnom nekrozom i inflamacijom. Prisutna je i B ćelijska infiltracija, izrazitija kod IBM. Kod DM postoji rana aktivacija terminalnog napadačkog kompleksa komplementa (C5b-9) koji dovodi do oslobađanja proinflamatornih citokina i hemokina koji usmeravaju aktivisane limfoidne ćelije prema perimizijumu i endomizijumu. Zapaljenjski infiltrati su satavljeni uglavnom od B Ly i CD4+ T Ly. Genetski faktori rizika koji regulišu imunske reakcije prema, za sada, nedefinisanim spoljašnjim agensima su predloženi kao hipoteza (5).

OPŠTE KARAKTERISTIKE IIM

Slabost proksimalnih mišićnih grupa karličnog pojasa je osnovna klinička manifestacija IIM dok pojava slabosti distalnih mišićnih grupa sugerise prisustvo IBM ili odmakle stadijume PM, DM ili NAM. Zahvaćenost ekstenzora vrata i faringealne muskulature (disfagija) mogu biti prisutne kod svih grupa dok mišići lica mogu biti zahvaćeni samo kod IBM. Kod uznapredovalih ili retkih akutnih slučajeva dijafragma i ostali respiratorni mišići mogu biti zahvaćeni sa kompromitovanom ventilacijom. U akutnoj fazi može biti prisutna povišena telesna temperatura praćena opštom slabošću, malaksalošću, gubitkom telesne težine i artralijama. Bol u mišićima je izuzetno retko prisutan i to samo u perakutnim stanjima i redovno zahteva reevaluaciju stanja npr. u pravcu polimialgije reumatike i ređe, u pravcu fibromijalgije.

SISTEMSKE MANIFESTACIJE IIM

Intersticijalna bolest pluća se javlja kod 5-30% bolesnika sa IIM sa petogodišnjim mortalitetom do 55% (6). Može se komplikovati sekundarnom plućnom hipertenzijom, a u loše prognostičke faktore se ubrajaju smanjenje forsiranog vitalnog kapaciteta na manje od 65%, povećan broj neutrofila u bronhoalveolarnom lavatu i znaci inflamacije na transbronhijalnoj biopsiji. Interesantno je da se intersticijalna bolest pluća može javiti i pre manifestne mišićne slabosti.

Ekg promene u vidu poremećaja sprovođenja i poremećaja ritma sa blago povišenom aktivnošću CPK MB (subklinički miokarditis) su relativno česte pri čemu je kongestivna srčana insuficijencija retka i rezervisana za perakutne i nelečene slučajeve.

Vaskularne promene tipa vasculitisa mogu zahvatiti kapilare, venule i arteriole u mnogim strukturama kao što su koža, nervi, gastrointestinalni trakt i retina i ako su izraženi, mogu dovesti do ishemije i infarceracije zahvaćenih tkiva. Vaskulitisne promene creva mogu dovesti do perforacija, posebno kod dečijeg DM. Tromboembolija pluća je skoro sedam puta češća u odnosu na opštu populaciju.

Bubrežne promene su retke a u slučaju teške rhabdomiolize i hemoglobinurije može se sekundarno javiti akutna tubulska nekroza.

POLIMIOZITIS

PM je najređa bolest iz grupe IIM karakterisana subakutnom miopatijom kod odraslih bez kožnih promena, bez porodične anamneze neuromišićnih bolesti i bez ekspozicije miotoksičnim lekovima (statini, d-penicilamin, zidovudin) i bez endokrine bolesti, pre svega hipotireoze. Artralgije prate

ostale opšte simptome a artritis, ako je prisutan, je obično simetričan sa zahvatanjem šaka, ručja i kolenskih zglobova. Tipično je blag, neerozivan a pojava izraženih deformacija tipa Jaccoud-ove artropatije je retka. Relativno je često udružen sa ostalim sistemskim bolestima vezivnog tkiva (Overlap sy.) a najčešće sa sclerodermom pri čemu oko 25% bolesnika sa sclerodermom imaju sindrom preklapanja sa PM. Ovaj fenomen se objašnjava prisustvom anti-PM/Scl (anti-PM-1) antitela. Inicijalni terapijski odgovor na kortikoide je generalno dobar tako da je petogodišnje preživljavanje veće od 80%. Mortalitet je najčešće vezan za koegzistentnu neoplastičnu bolest, plućne promene i ređe, kardiološke manifestacije.

DERMATOMIOZITIS

Dva puta se češće javlja kod žena a kod 40% bolesnika kožne promene su jedine prisutne na početku bolesti. Za DM karakteristične su kožne promene u vidu heliotropne ospe na očnim kapcima praćene otokom, eritema lica, dekoltea („V“ raš), ramena, laktova, kolena i ekstenzornih strana zglobova prstiju šaka (Gottronove papule). Kožne promene su fotosenzitivne pa se u terapijske svrhe koriste fotoprotektivne kreme kao i antimalarici. Moguća je pojava subkutanih kalcifikacija (češće kod dece) sa mogućom egzulceracijom i infekcijom. U terapiji ovih promena pokušava se sa antagonistima kalcijuma (diltiazem), bisfosfonatima (alendronat, pamidronat), kolhicinom i varfarinom. DM se može manifestovati samo sa kožnim promenama (DM sine myositis). DM je kod 15-25% bolesnika praćen malignim neoplastičnim bolestima (ovarijum, dojka, colon, non Hodkin limfom, melanom...) tako da dijagnoza DM podrazumeva aktivan skrining prema malignim bolestima rukovođen polom i uzrastom bolesnika.

NEKROTIZUJUĆI AUTOIMUNSKI MIOZITIS

Češći je od PM, počinje akutno čemu sledi subakutni progresivni tok sa teškom mišićnom slabošću uz redovno izrazito visoku aktivnost kreatinfosfokinaze (CPK). Oko 60% bolesnika ima antitela prema SRP (Signal Recognition Particle) ili prema HMGCoA reduktazi.

MIOZITIS SA INKLUZIONIM TELAŠCIMA

Češći je kod starijih od 50 godina, vrlo postepenog početka sa sporom progresijom do stanja koje zahteva pomoć štapa, štaka ili invalidskih kolica. Karakteristična je zahvaćenost distalnih mišićnih grupa sa atrofijom, asimetrična distribucija, česti padovi kao i zhvaćenost mišića lica. CPK je umereno povišena a terapijski odgovor izostaje.

DIJAGNOZA IIM

Dijagnoza se postavlja kombinacijom anamnestičkih podataka, nalazom mišićne slabosti, određivanjem aktivnosti mišićnih enzima, primenom ENMG, MRI, odedivanjem autoantitela i biopsijom mišića.

Najsenzitivniji od mišićnih enzima je kreatinfosfokinaza (CPK). Njena aktivnost u serumu je povišena kod svih formi IIM u fazi aktivnosti bolesti. Najviše vrednosti se nalaze kod NAM a najniže kod IBM. Retko, CPK može biti u referentnim vrednostima kod ranog, blagog ili fokalnog miozitisa. Transaminaze (sGOT i sGPT) su takođe povišene što povremeno može dovesti do pogrešne direkcije prema bolestima jetre. Nivo aldolaze može biti povišen, posebno ako je zahvaćena i fascija. Nivo enzima generalno dobro odražava aktivnost bolesti, ali se terapijske odluke moraju zasnivati prevas-

hodno na kliničkom odgovoru. Uvek bi trebalo imati u vidu da i brojne neinflamatorne miopatije, naročito one sa brzom evolucijom, mogu biti praćene povišenim vrednostima mišićnih enzima.

Autoantitela se sve češće koriste u dijagnostici IIM. Delimo ih na antitela specifična za miozitis: „Myositis Specific Ab“ (MSA) i antitela povezana sa miozitisom: „Myositis Associated Ab“ (MAA) (Tab.1).

Tabela 1. Autoantitela kod IIM, prema Lundberg IE i sar. (1)

Myositis-specific autoantibodies	Myositis-associated autoantibodies
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-aminoacyl-tRNA synthetases <ul style="list-style-type: none"> - Anti-Jo-1 - Anti-PL-7 - Anti-PL-12 - Anti-EJ - Anti-OJ - Anti-KS - Anti-Zo - Anti-YRS • Anti-Mi-2 • Anti-SRP • Anti-TIF1-γ • Anti-NXP-2 • Anti-MDA5 • Anti-SAE • Anti-HMGCR • Anti-FHL1 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-SSA/Ro • Anti-Ro52 • Anti-Ro60 • Anti-La • Anti-PM-Scl 75 • Anti-PM-Scl 100 • Anti-Ku • Anti-U1RNP • Anti-cN-1A

Među antitelima (At) najspecifičnijim i najkorisnijim za postavljanje dijagnoze su At prema ribonukleoproteinima uključenim u sintezu proteina (antisintetaze) kojih ima osam od kojih anti-Jo-1 At čine 75% a korisna su jer identifikuju pacijente sa intersticijelnom bolešću pluća. Povezanost antisintetaza At, miozitisa i intersticijelne bolesti pluća se često izdvaja kao poseban entitet pod nazivom antisintetaza sindrom (7). Kod NAM dva At su dijagnostička: At prema HMGCoA reduktazi i At prema SRP. At prema 5nukleotidaza 1A se nalaze kod 50% bolesnika sa IBM.

ENMG se karakteriše povećanim procentom polifaznih potencijala niske amplitude i kraćeg trajanja. Senzitivnost metode je 85% ali je specifičnost samo 33%. Ipak, korisna je u diferencijaciji prema neurološkim bolestima.

MRI ima nisku senzitivnost i zadovoljavajuću specifičnost pa se u skorije vreme nameće kao metoda za izbor mesta biopsije mišića kao bolja u odnosu na ENMG.

Biopsija zahvaćenog mišića otaje važna u dijagnostici IIM kod mnogih ali, ne i kod svih bolesnika. Postoji tendencija da se biopsija više ne smatra obaveznom dijagnostičkom metodom. Vrednost joj je u diferencijalnoj dijagnozi prema ostalim miopatijama, pre svega heredodegenerativnim distrofijama kao i u diferencijovanju unutar grupe IIM na PM, DM, IBM (uz pomoć elektronske mikroskopije) i NAM.

LEČENJE IIM

Optimalni terapijski pristup IIM nije definisan zbog nedostatka kvalitetnih kliničkih studija i uglavnom se zasniva na empiriskim postavkama. Terapijski pristup je sličan, osim kod IBM i opredeljen je aktivnošću bolesti i eventualnim prisustvom ekstrapusularnih, sistemskih manifestacija.

Glikokortikoidi (GK) čine kamen temeljac inicijalne terapije miozitisa obično sa početnom dozom od 1 mg/kg/TT ili, kod blažih slučajeva 0,5-0,75 mg/kg/TT uz postepenu redukciju doze za 5-10 mg mesečno do doze održavanja. Kod vrlo teških bolesnika inicijalno se mogu primeniti i pulsne doze od 250-1000 mg metilprednizolona tokom 3 dana (8). Miopatija uzrokovana GK se može javiti nakon duže primene GK i mora se razgraničiti od primarne bolesti. Oko 50% bolesnika ima nezadovoljavajući terapijski efekat na GK, a prekid monoterapije GK dovodi do reaktivacije bolesti, u većini slučajeva već za mesec dana. Iz ovih razloga prisutan je trend uvođenja imunosupresivne terapije simultano sa GK, posebno kod visokoaktivnih pacijenata, kod pacijenata sa sistemskim promenama kao i kod onih sa kontraindikacijama za primenu GK.

Najčešće primenjivani su metotreksat i azatioprin, ređe mikofenolat mofetil (9), ciklosporin i takrolimus, a kod rezistentnih formi ciklofosamid. Ipak, pregled Cochrane baze podataka zaključuje da iz postojećih studija nema dovoljno čvrstih dokaza koji bi podržali primenu imunosupresivnih lekova kod IIM (10). U ovom smislu poseban problem predstavlja IBM jer za ovu formu miozitisa ne postoje dokazi da bilo koji terapijski pristup značajnije menja bilo koji aspekt ove bolesti, a posebno ne njenu prognozu.

Intravenski imunoglobulini u kombinaciji sa GK mogu biti efikasni kod rezistentnih formi (8).

Biološki lekovi su isprobani i u ovoj indikaciji. Primena TNF- α blokatora etanercepta i infliximaba nije dala zadovoljavajuće rezultate. Nasuprot ovome, „off-label“ primena rituksimaba se nameće kao korisna alternativa kod rezistentnih bolesnika. Skorašnji pregled (12) terapijske efikasnosti rituksimaba je obuhvatio 48 studija sa ukupno 458 bolesnika. Sveukupno dobar terapijski odgovor je zabeležen kod 78,3% bolesnika pri čemu su terapijski bolje odgovorili bolesnici pozitivni u odnosu na miozitis specifična At što je interesantna analogija sa RF pozitivnim bolesnicima sa RA.

Literatura

1. Lundberg IE, Miller FW, A. Tjearnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Internal Medicine*, 2016;280:39–51.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
3. Lazarou IN, Pierre-Andre Guerne. Classification, Diagnosis, and Management of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *The Journal of Rheumatology* 2013;40:550-564.
4. Dalakas MC. The spectrum of Inflammatory Myopathies: Dermatomyositis, Polymyositis, Necrotizing Myositis and Inclusion-Body Myositis in: *Acquired Neuromuscular Disorders*, Corrado Angelini ed, Springer, Switzerland 2016.
5. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis and treatment of the inflammatory myopathies. *JAMA* 2011;305(2):183-190.
6. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009;28:639-46.
7. Jan Tore Gran, Oyvind Molberg. The Antisintetase Syndrome in: *Idiopathic inflammatory myopathies-recent developments*, Jan Tore Gran ed, InTech, Rijeka, Croatia, 2011.
8. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:129-37.
9. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA et al. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology* 2007;46:516-8.
10. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003643.

11. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
12. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the Treatment of Inflammatory Myopathies. *Rheumatology* 2017;56(1):26-36

SUMMARY

Institute for treatment and rehabilitation "Niška Banja" Niš

POLYMYOSITIS AS A PART OF SPECTRUM OF INFLAMMATORY MYOPATHIES

JOVAN NEDOVIĆ

The idiopathic inflammatory myopathies comprise a group of systemic autoimmune diseases that are characterized by weakness of proximal muscles, elevated activity of muscle enzymes and specific autoantibodies. They also share characteristic electromyographic abnormalities but distinct histopathology of muscle biopsies. The IIM are divided into polymyositis, dermatomyositis, necrotizing autoimmune myositis and inclusion-body myositis. Pharmacological treatment comprise glucocorticoides and immunosuppressive agents such as methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide and in recent times it includes rituximab which is promising agent for resistant cases. Inclusion-body myositis remains the only one entity that is refractory to all therapeutic procedures.

Key words: idiopathic inflammatory myopathy, polymyositis, dermatomyositis, myositis

AKTUELNI PROBLEM
Pro et Contra

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

DILEME U LEČENJU PRIMARNOG SJÖGRENVOG SINDROMA Pro et Contra

VERA MILIĆ

Poslednjih decenija postignut je značajan napredak u dijagnostici primarnog Sjögrenovog sindroma (pSS) i u razumevanju složenih mehanizama etiopatogeneze ove sistemske bolesti. Uprkos tome, terapija pSS je u značajnoj meri još uvek empirijska i ne zasniva se na dokazima usled nedostatka relevantnih kliničkih ispitivanja. Većina ovih istraživanja sprovedena početkom 90-tih godina su otvorena, sprovedena na malom broju bolesnika i sa kratkim periodom praćenja tako da su dobijeni rezultati nedovoljno pouzdani i kontradiktorni. Međutim, značajan pomak u dijagnostici pSS, primena unapređenih klasifikacionih dijagnostičkih kriterijuma [1,2] i indeksa aktivnosti bolesti [3] u praksi pružaju mogućnost pouzdanijeg ispitivanja efikasnosti i bezbednosti terapije pSS. Primena klasifikacionih kriterijuma pomaže u standardizaciji grupe ispitivanja, dok se pomoću EULAR Disease Activity Indexa (ESSDAI) može pratiti aktivnost bolesti i efekat primenjene terapije kao i bolesnikova subjektivna procena inteziteta bola, suvoće i umora pomoću ESSPRI indexa [3]. Bolje poznavanje kompleksnih molekularnih mehanizama etiopatogeneze omogućava razvoj novih terapijskih mogućnosti. Upravo iz tih razloga, poslednjih godina je u fokusu istraživanja biološka terapija za pSS, prvenstveno Mabthera (anti CD20 At) kao i drugi blokatori B ćelijske hiperaktivnosti (Belimumab, Atacicept, APRIL i sl). [4].

U ovom trenutku terapija pSS je empirijska i zasniva se najčešće na sopstvenom iskustvu ordinirajućeg lekara, mišljenju eksperata i rezultatima objavljenih ispitivanja. U nedostatku EULAR-ovih preporuka za lečenje pSS, početkom ove godine je publikovan vodič za lečenje reumatoloških manifestacija pSS od strane Američke Fondacije za Sjogren Sindrom (SSF), zasnovan na dosadašnjim ispitivanjima i mišljenju eksperata [5]. Ključne preporuke se odnose na primenu bolest modifikujućih lekova za lečenje inflamatornog muskulo-skeletnog bola, mere prevencije i redukciju napora, kao i primenu biološke terapije za simptome suvoće i vanžlezdane manifestacije bolesti. Ovom terapijskom vodiču su prethodile preporuke Brazilskog udruženja reumatologa publikovane 2015. godine, na osnovu sistematskog pregleda Medline (PubMed) i Cochrane baze podataka [6]. Ove 44 preporuke su koncipirane kao odgovori na 16 aktuelnih pitanja koja se nameću u svakodnevnoj kliničkoj praksi i pružaju zaista korisne sugestije i smernice za lečenje bolesnika sa pSS.

Sumarno, sadašnja terapija pSS podrazumeva: 1) primenu opštih mera i edukaciju bolesnika za sprečavanje komplikacija bolesti; 2) simptomatsku terapiju suvoće; 3) sistemske terapije za lečenje žlezdanih i ekstražlezdanih (sistemskih) manifestacija bolesti, koja je organ-specifična, usled raznolikosti kliničkog ispoljavanja bolesti. Prisustvo sistemskih manifestacija bolesti i mogućih komplikacija označava težu formu bolesti što zahteva pažljivo praćenje bolesnika i agresivniju terapiju. Lečenje sistemskih manifestacija bolesti treba sprovoditi prema principima lečenja drugih sistemskih bolesti, pre svega sistemskog eritemskog lupusa. Terapija sistemskih manifestacija bolesti (hematološke, neurološke, nefrološke, pulmološke i dr.) podrazumeva primenu glikokortikoida u većim dozama i imunosupresivnu terapiju (antimalarici, Methotrexat, Azatioprin, Ciklofosamid,

Mikofenolat mofetil, Leflunomid). Za teške i rezistentne oblike bolesti (pulmološke, neurološke, vaskulitis) preporučuje se primena Rituximaba i iv imunoglobulina, u krajnjem stadijumu bolesti po potrebi i izmena plazme (plazmafereza) [5]. Prema preporukama Brazilskog udruženja reumatologa, sistemsku terapiju treba primeniti u prisustvu umerene aktivnosti bolesti ESSDAI (≥ 5) [6].

Međutim, klinički manifestne sistemske manifestacije bolesti koje zahtevaju agresivnu terapiju su prisutne samo kod 1/3 bolesnika, dok se kod većine pSS bolesnika bolest manifestuje samo simptomima suvoće različitog inteziteta, osećajem umora i bolovima u zglobovima. Kako lečiti ove bolesnike? Primena opštih mera i edukacija bolesnika u prevenciji mogućih komplikacija se podrazumeva. Prema preporukama SSF [5] zasnovanim na ekspertskom mišljenju, u terapiji inflamatornog muskuloskeletnog bola se kao prva terapijska linija preporučuje Hidroksihlorokin (HCQ). Ukoliko je HCQ neefikasan, treba razmotriti primenu Methotrexata. U slučaju neuspeha pojedinačne terapije HCQ/ili MTX, razmotriti kombinaciju MTX i HCQ. Ukoliko je kombinacija nedovoljno efikasna razmotriti kratkotrajnu primenu glikokortikoida (<1 mesec dana) u malim dozama (≤ 15 mg/dnevno). Ukoliko HCQ i/ili MTX terapija i/ili CS u malim dozama nisu efikasni, razmotriti primenu Leflunomida, Sulfasalazina ili Azatioprina. U slučaju organ specifične kliničke simptomatologije, Azatioprin je bolji terapijski izbor nego Leflunomid ili Sulfasalazin. Kao krajnja terapijska opcija se smatra Ciklosporin, mada su iskustva sa Ciklosporinom sporadična i u poslednje vreme se sve više zamenjuje biološkom terapijom. Međutim, analizom publikovanih istraživanja dobijeni su kontradiktorni rezultati. Nedavno objavljena studija 12-nedeljnog praćenja 39 pSS bolesnika lečenih HCQ u dozi od 300mg pokazala je izostanak terapijskog efekta na imunološke parametre (IL6, IL17, SE, BAFF, Th17 subpopulacija limfocita) [7]. Pomenuta studija ne isključuje mogući efekat HCQ na druge imunološke parametre koji nisu ispitivani u ovoj studiji. Nasuprot tome, ranija nekontrolisana klinička ispitivanja su potvrdila imunomodulatorni efekat HCQ, koji se ogleda u smanjenju hipergamaglobulinemije i sedimentacije eritrocita (SE), kao i IL-6, SE, CRP, BAFF [8,9]. Upravo zbog dejstva na imunološke parametre bolesti, HCQ se preporučuje kao dopunska terapija aerobnim vežbama u tretmanu umora prema vodiču SSF [5].

Da li HCQ i kortikosteroidi deluju na žlezdanu funkciju i simptome suvoće? Koliko je opravdana njihova primena kod ove simptomatologije? Činjenica je da neretko nakon uvođenja kortikosteroida i/ili antimalarika bolesnici imaju subjektivan osećaj povećanja vlažnosti očiju i usta. Međutim, da li zaista primena ove terapije povećava sekreciju suza i pljuvačke ili je u pitanju samo placebo efekat? Kortikosteroidi imaju snažan antiinflamatorni i imunosupresivni potencijal [10]. S obzirom da je u ranoj fazi bolesti egzokrina hipofunkcija posledica inhibicije sekrecije inflamacijom imunske prirode (a ne destrukcije) logično bi bilo očekivati povećanje sekrecije primenom kortikosteroda. Međutim, lečenje kortikosteroidima ne podržavaju pouzdani naučni dokazi, jer ne postoje relevantne kliničke studije. Studija objavljena ranih 90-tih je pokazala izostanak efekta Pronisona u dozi od 30mg kod 60 pSS bol. na povećanje suznog i pljuvačnog protoka [11]. Nasuprot tome, druga prospektivna studija koja je obuhvatila 20 bol. je pokazala pozitivan uticaj Pronisona na povećanje sekrecije pljuvačnih žlezda [12]. Antimalarici bi teorijski mogli povećati egzokrinu funkciju, kao inhibitori holinesteraze i smanjenog preuzimanja acetil-holina [13]. I u ovom kontekstu, rezultati istraživanja su kontradiktorni. U studiji Cankaya i sar. [14] koji su pratili efekat HCQ u dozi od 400mg tokom 30 nedelja kod 30 pSS bolesnice dokazan je efekat HCQ na nestimulisano lučenje pljuvačke, dok je efekat na stimulisano lučenje izostao. Pozitivan efekat HCQ na lučenje pljuvačke je potvrđen u studiji Rihl i saradnika [15]. Ispitivanje je obuhvatilo 14 pSS bolesnika lečenih sa HCQ 400mg u trajanju od 5 meseci. Interesantno, da je u grupi α -fodrin pozitivnih pSS bolesnika zabeležen bolji odgovor na HCQ ($P=0.017$ α -fodrin pozitivni vs $P=0.4$ α -fodrin negativni) i povećanje lučenja suza ($P=0.01$). U ranije spomenutoj randomizovanoj, placebo kontrolisanom

studiji koja kompromituje efekat HCQ na artikularne i imunološke parametre, postoji pozitivan trend smanjenja očne suvoće procenjen ocular surface disease indexom (OSDI) [7].

Kod primene kortikosteroida/antimalarika uvek treba razmotriti odnos korist/šteta pre započinjanja terapije, zbog potencijalnih neželjenih efekata. Smatra se da su apsolutne indikacije za terapiju malim dozama kortikosteroidima kratkog trajanja parotitis i suspektan kongenitalni AV blok (Dexason), dok je relativna indikacija poliartritis u kombinaciji sa/ili bez HCQ [16]. Analogno sa sistemskim eritemskim lupusom, HCQ smanjuje rizik za razvoj kongenitalnog srčanog bloka kod SSA/SSB pozitivnih trudnica, mada se ovi dokazi baziraju na nalazima retrospektivnih studija [17]. Važno je napomenuti da HCQ poseduje antineoplastična svojstva dejstvom na ćelijske mehanizme reparacije DNA i u prevenciji mutacija u ćelijama sa visokim mitotičkim indexom [18]. To je posebno važno zbog povećanog rizika za razvoj limfoma kod ovih bolesnika

U zaključku, može se reći da je terapija pSS je još uvek puna izazova za kliničare. Dobro dizajnirane kliničke studije su neophodne radi prikupljanja pouzdanih dokaza efikasnosti i bezbednosti primenjene terapije.

Literatura

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren' syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum* 2002;61:554-58.
2. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A et al. American College of rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome:a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*;2012;64:475-87.
3. Seror R, Theander E, Brun JG, et al; on behalf of the EULAR Sjogren s syndrome Task Force. Validation of EULAR primary Sjogren syndrome disease (ESSDAI) and patients indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859-66.
4. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:456-71.
5. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjogren's: use of biologics agents, management of fatigue nd inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69:517-527.
6. Valim V, Trevisani V, Pasoto S, Serrano E. Recommendations for the the treatment of Sjogren's syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2015;55(5):446-457.
7. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren's syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312;249-58.
8. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CM et al. Hydroxychloroquine tretment for primary Sjogren's syndrome: a two year doble blind crossover trial. *Annals of the Rheum Dis* 1993; 52:360-364.
9. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253-6.

10. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:305-310.
11. Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:107-112.
12. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med.* 1999;38(12): 938-43.
13. Dawson LJ, Caufield VL, Stanbury JB, Field AE, et al. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjogren's may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:449-55.
14. Cankaya H, Alpoz E, Karabulut G et al. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjogren patients: prospective simple study. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:62-67.
15. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Wite T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren syndrome. *Rheumatology* 2009;48:796-9.
16. Stefanescu AL, Tomiak C, Pleyer U et al. The diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:354-61.
17. Izmirly PM, Kim MY, Liano C, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed by hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10): 1827-30.
18. Dona A, Arienti S, Rampudda M, Canova M, Tonon M, Sarzi-Puttini P. Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;7:192-197.

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 01.**ULTRASONOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PLJUVAČNIH ŽLEZDA I
DIJAGNOSTIČKA TAČNOST KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM
SJÖGRENIVIM SINDROMOM***Vera Milić, Goran Radunović, Nemanja Damjanov**Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Cilj: Analiza ultrasonografskih (US) karakteristika pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS) i procena njihove dijagnostičke tačnosti.

Bolesnici i metode: U ispitivanje je uključeno 205 pSS bol. (prosečna starost 53.9 ± 11.5 , trajanje bolesti 5.6 god.) i 87 zdravih kontrola (prosečna starost 52.3 ± 14.7). Svi pSS bolesnici su ispunjavali AECG dijagnostičke kriterijume. Aktivnost bolesti je procenjena EULAR SS disease activity indexom (ESSDAI). Posmatrane su sledeće US karakteristike parotidnih i submandibularnih žlezda: veličina i konture žlezda, ehogenost i homogenost parenhima, prisustvo intraglandularnih limfnih nodusa. Nehomogenost parenhima je gradirana prema De Vita scoring sistemu [0) homogena žlezde; 1) diskretna nehomogenost – pojedinačne hipoehogena polja; 2) umerena nehomogenost – razbacana hipoehogena polja, i/ili multipli tačkasti ili linearni denziteti; 3) izražena heterogenost – velika ili konfluentna hipoehogena polja i/ili linearni denziteti i/ili multiple ciste. Ukupni US skor (0-6) je zbirna vrednost skorova oba para velikih pljuvačnih žlezda. Za statističku obradu podataka je korišćen SPSS v16. Podaci su poređeni korišćenjem *t*-testa, χ^2 testa i Mann-Whitney U testa. Optimalna cut-off vrednost US skora za dijagnozu pSS je izračunata kao površina ispod ROC krivulje (AUC-ROC).

Rezultati: Kseroftalmija je bila prisutna kod 185/205 (90.2%) pSS bol, kserostomija kod 186/205 (90.2%) pSS bol. Većina bolesnika, 88/205 (43%) je imala umerenu aktivnost bolesti procenjenu ESSDAI indexom, 78% pSS bolesnika je bilo anti-SSA At pozitivno, 44% pSS anti-SSB pozitivno. Biopsija malih pljuvačnih žlezda je bila pozitivna kod 140/172 (81.4%) pSS bolesnika. Patološki US nalaz je nađen u 197 (96%) pSS bolesnika i u 16 (18%) kontrola ($p < 0.0001$). Bolesnici sa pSS su imali značajno češće patološki nalaz veličine pljuvačnih žlezda u odnosu na kontrolnu grupu, 111 (54.2%) vs. 3 (3.4%) bolesnika ($p < 0.0001$). Patološka ehogenost pljuvačnih žlezda je utvrđena kod 142 (69.3%) pSS bolesnika i 5 (5.7%) ispitanika kontrolne grupe ($p < 0.0001$). Konture žlezda su značajno češće patološke kod pSS bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, 48 (23.4%) vs. 2 (2.3%), $p < 0.0001$. Nije postojala razlika između ispitivanih grupa u prisustvu limfnih nodusa u žlezdama ($p < 0.05$). Većina pSS bolesnika je imala patološku žlezdanu heterogenost, 197/205 (96.1%) vs. 16/85 (18.4%) u kontrolnoj grupi ($p < 0.0001$). Medijana US skora je bila značajno viša kod pSS bol. u odnosu na kontrolnu grupu [medijana (raspon) 4 (0-6) vs. 0 (0-2), $p < 0.0001$], 45% pSS bol je imalo US scor 4, sa cut-off ≥ 2 (Sp 89.5%, Sn 89.3 %). Dijagnostička tačnost parenhimske nehomogenosti je bila dobra (AUC-ROC 0.89), praćena žlezdanom ehogenošću (AUC-ROC 0.81), veličinom žlezda (AUC ROC 0.75), patološkom konturom (AUC ROC 0.60), i prisustvom intraglandularnih limfnih nodusa (AUC ROC 0.49).

Zaključak: Većina bolesnika sa pSS ima patološke ultrasonografske karakteristike pljuvačnih žlezda, pri čemu je parenhimska nehomogenost najznačajnija US karakteristika. Ova jednostavna i pouzdana neinvazivna metoda ispitivanja pruža korisne informacije o morfologiji pljuvačnih žlezda zbog čega postoji tendencija uključivanja US u klasifikacione kriterijume za pSS.

US 02.

MIKROPARTIKULE KAO POTENCIJALNI BIOMARKERI AKTIVNOSTI BOLESTI U ANCA VASKULITISIMA

Milena Kostić¹, Fariborz Mobarrez², Jelena Vojinović¹, Iva Gunnarsson² i Aleksandra Antović²

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Odsek pedijatrije, Niš, Srbija

²Karolinska Institut, Odsek medicine, Reumatologija, Štokholm, Švedska

Uvod: Mikropartikule su submikronske vezikule, koje se otpuštaju pri aktivaciji ćelije ili u ranoj fazi apoptoze. Povišeni nivoi cirkulišućih mikropartikula (uglavnom endotelnog, ali i trombocitnog porekla) koreliraju sa aktivnošću autoinflamatornih bolesti, kao što su ANCA vaskulitisi.

Cilj rada: Procena stepena inflamacije i aktivnosti bolesti na osnovu koncentracije biomarkera na površini mikropartikula kod bolesnika sa ANCA pozitivnim vaskulitisom, u odnosu na zdrave osobe.

Metode: Naša studija je uključila 48 ANCA pozitivnih bolesnika, od toga 24 u aktivnoj i 24 u neaktivnoj fazi bolesti, kao i 23 zdrava ispitanika (odgovarajućeg pola i starosti). Analizirali smo nivo i fenotip mikropartikula u plazmimetodom floucitometrije (Gallios, Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Obeležavanje je vršeno sledećim monoklonalnim antitelima: CD142 (zatki vni factor -TF), anti-H3cit (zacitrulisani H3 usmeren protiv neutrofilnih ekstracelularnih mreža-NETs), anti-pentraxin3 (za pentraksin3), HMGB1 (za protein visoke pokretljivosti iz grupe 1), anti-TWEAK (za protein sličan faktoru nekroze tumora slabom induktoru apoptoze-TWEAK), anti-plasminogen (za plasminogen), anti-C3a (za C3a) i anti-C5a (za C5a). Aktivnost vaskulitisa je procenjivana primenom BVAS (Birmingham Vaskulitis Activity Score) skora. Aktivna bolest je definisana kao BVAS ≥1, a neaktivna (remisija) kao BVAS=0. Podaci su statistički obrađeni primenom GraphPad softvera.

Rezultati: Polovina pacijenata (24) je imala aktivni vaskulitis (srednja vrednost BVAS 6,69±8,76), dok je druga polovina (24) bila u remisiji. Nivoi mikropartikula koje su eksprimirale TF, NETs, pentraksin3 i HMGB1 su bili statistički značajno viši kod bolesnika sa aktivnom bolešću, u odnosu na bolesnike u remisiji i zdrave kontrole (p<0.01, p<0.0001). Mikropartikule pozitivne na C5a i C3a su bile signifikantno povišene u obe grupe pacijenata, u poređenju sa zdravim osobama (p<0.001). Osim toga, nivoi mikropartikula pozitivnih na C5a, značajno su korelirali sa BVAS skorom. Detaljni rezultati su prikazani u Tabeli 1.

Zaključak: Naši rezultati idu u prilog skorašnjoj pretpostavci o ulozi sistema komplementa u patogenezi i aktivnosti ANCA vaskulitisa. Ispitivani proteini prisutni na mikropartikulama, naročito C5a, mogu biti potencijalni biomarkeri stepena inflamacije i aktivnosti bolesti u ANCA pozitivnom vaskulitisu.

Tabala 1. Nivoi mikropartikula kod pacijenata sa ANCA vaskulitisom u aktivnoj ili neaktivnoj fazi bolesti, u poređenju sa zdravim ispitanicima

	Aktivni vaskulitis		Neaktivni vaskulitis		Zdravi ispitanici		p-vrednost
	MED	IQR	MED	IQR	MED	IQR	
TF	265	247	174	107	105	84,5	p<0.01* p<0.001**
NETs	112	24	103	18	44	35	p<0.05* p<0.0001** p<0.001***
Pentraxin3	1332	1810	347	294,5	184	146,5	p<0.01* p<0.0001** ns***
HMGB1	684	452,5	380	258	77	61,5	p<0.01* p<0.001** p<0.001***
TWEAK	131	83	141	102,5	67	53	ns* p<0.0001** p<0.05***
Plasminogen	86	23	89	23	44	33,5	ns* p<0.001** p<0.01***
C3a	201	91	147	87	89	72	ns* p<0.001** p<0.05***
C5a	131	86,5	111	65	51	30	ns* p<0.001** p<0.01***

*između aktivnih i neaktivnih, **između aktivnih i kontrola, ***između neaktivnih i kontrola

US 03.**NIVOI INTERLEUKINA (IL)-17 I INTERLEUKINA (IL)-23 KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE U ODNOSU NA KLINIČKU SLIKU BOLESTI**

Ana Zeković¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Izmene u ćelijskoj imunosti i profilu sekrecije citokina imaju značajnu ulogu u patogenezi sistemske skleroze (SSc). Dokazana je povećana koncentracija CD4+ T ćelija, naročito Th17 ćelija, u cirkulaciji obolelih od SSc. IL-23 je jedan od ključnih citokina za Th17 ćelijsku diferencijaciju i utiče na nivo ekspresije IL-17A i IL-17F.

Cilj: Odrediti odnos između nivoa ekspresije IL-17 i IL-23 i rizika za oboljevanje od SSc, kao i udruženost sa oštećenjem visceralnih organa.

Metodologija: U istraživanju je učestvovalo 63 bolesnika sa SSc i 13 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu grupu. Sakupljeni su podaci o kliničkim pokazateljima bolesti, a za procenu oštećenja gastrointestinalnog trakta korišćen je UCLA GIT 2.0 upitnik. Merena je ekspresija IL-17A, IL-17F i IL-23 mRNK u mononuklearnim ćelijama periferne krvi pomoću qRT-PCR metoda. Za određivanje koncentracije proteina IL-17 i IL-23, korišćena je ELISA metoda.

Rezultati: Nivo IL-17A mRNK je bio povećan kod svih obolelih od SSc, u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih, naročito kod onih kod kojih je bolest trajala 5 do 10 godina i preko 15 godina (4.7 vs 1.2 i 6.1 vs. 1.2, $p < 0.05$). Kod onih koji su bolovali manje od 5 godina, nivoi IL-17F mRNK i IL-23 mRNK su bili sniženi u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (0.63 vs. 1.2 i 0.73 vs. 1.1, $p < 0.05$). Koncentracija proteina IL-17 and IL-23 u serumu obolelih od SSc, bila je viša kod bolesnika sa intersticijskom bolešću pluća (ILD) u odnosu na one koji nisu imali zahvatanje pluća bolešću ($p < 0.05$). Primećena je pozitivna korelacija između koncentracije proteina IL-23 u serumu i ukupnog GIT skora ($r 0.35$, $p < 0.05$).

Zaključak: Oboleli od SSc imaju viši nivo ekspresije IL-17A mRNK, u odnosu na zdrave ispitanike. Viši nivoi ekspresije IL-17A, IL-17F i IL-23 mRNK udruženi su sa dužim trajanjem bolesti. Povećana koncentracija IL-17 proteina u serumu obolelih od SSc udružena je sa nalazom intersticijske bolesti pluća, dok je povećana koncentracija IL-23 proteina udružena sa težim oštećenjima gastrointestinalnog trakta.

US 04.**PETOFAKTORSKA ANALIZA LIČNOSTI BOLESNIKA SA PRIMARNIM SJÖGREN OVIM SINDROMOM – UDRUŽENOST SA SOCIODEMOGRAFSKIM FAKTORIMA I KOMORBIDITETOM**

Vera Milić¹, Milica Grujić¹, Jelena Marinković-Erić², Dragana Duisin³,

Jasmina Barisić³, Nemanja Damjanov¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za medicinsku statistiku i socijalnu medicinu

³Institut za psihijatriju, Klinički centar Beograd

Cilj rada: Analiza ličnosti bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS) u odnosu na obolele od reumatoidnog artritisa (RA) i zdrave osobe i ispitivanje udruženosti njihovih psiholoških karakteristika sa sociodemografskim faktorima i komorbiditetom.

Bolesnici i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 105 pSS bol. (pros. starosti 51.3 god., prosečne dužine trajanja bolesti 6 god., ESSDAI medijana 6, ESSPRI medijana 5,3), 52 RA bol. (pros. starosti 51 god,

prosečne dužine trajanja bolesti 8 god., DAS 28 4,01) i 54 zdrave osobe (pros. starosti 51,3 god.). Nakon prikupljanja sociodemografskih podataka (nivo edukacije, radni status, mesto stanovanja, bračni status, zadovoljstvo porodičnim odnosima i komorbiditet), ispitanici su popunili NEO-P-R upitnik od 240 pitanja koja obuhvataju 5 domena ličnosti (skupine različitih kognitivnih, afektivnih i bihevioralnih dimenzija): *Neuroticizam* – prilagođenost i emocionalna stabilnost; *Ekstraverzija* – društvenost; *Otvorenost* – estetska senzitivnost, intelektualna radoznalost, nezavisnost mišljenja; *Saradljivost* – dimenzija interpersonalnih relacija i *Savesnost* - sposobnost samokontrole i disciplinovana težnja ka ciljevima. Svaki domen se sastoji od 6 subdomena koji bliže određuju sadržaj osnovnih domena. U statističkoj obradi podataka korišćen je SPSS program [Version 16.0. SPSS Inc., Chicago, IL, USA]. Podaci su analizirani ANOVA metodom sa Bonferroni korekcijom i multivarijantnom regresionom analizom.

Rezultati: Bolesnici sa pSS su imali veći stepen *Neuroticizma* ($p=0.007$), niži stepen *Ekstraverzije* ($p=0.003$) i *Otvorenosti ka novim iskustvima* ($p=0.006$) u odnosu na zdrave osobe ($p<0.05$). Nije postojala statistički značajna razlika u domenima ličnosti između pSS i RA bolesnika ($p>0.05$). U poređenju sa zdravim osobama, pSS bol. su u okviru *Neuroticizma* imali veći stepen osećanja gneva i ogorčenosti ($p<0.001$), depresivnosti ($p<0.001$) i osetljivosti na stres ($p<0.05$). U okviru *Ekstraverzije* bolesnici sa pSS su ispoljavali manju emocionalnost ($p<0.05$) i druželjubivost ($p<0.01$) i niži stepen intelektualne radoznalosti i odnosa prema vrednostima u okviru *Otvorenosti za nova iskustva* ($p<0.01$). Nakon dodavanja potencijalnih prediktora utvrđeno je da su osobe bez bračnog partnera imale veći stepen *Neuroticizma* ($\beta=0.158$; $p=0.043$). Mlađe životno doba ($\beta=-0.168$; $p=0.018$) i veće zadovoljstvo porodičnim odnosima ($\beta=0.153$; $p=0.031$) su bili udruženi sa većim stepenom *Ekstraverzije*. Otvorenost za nova iskustva je bila udružena sa mlađim uzrastom ($\beta=-0.245$; $p=0.000$), nivoom edukacije ($\beta=0.235$, $p=0.001$) i većim zadovoljstvom sa porodičnim odnosima ($\beta=0.161$; $p=0.014$). Komorbiditet nije bio udružen sa psihološkim karakteristikama obolelih od pSS ($p>0.05$).

Zaključci. Bolesnici sa pSS su bili emocionalno nestabilni, skloni negativnim osećanjima i sa slabim kapacitetom za prevazilaženje stresa, introvertni i manje otvoreni za nova iskustva u odnosu na zdrave osobe. Psihološki profil pSS bolesnika je bio sličan profilu RA bolesnika što ukazuje na mogućnost da određeni psihološki profili imaju sklonost ka razvoju autoimunskih bolesti. Godine starosti, nivo edukacije, bračni status i zadovoljstvo porodičnim odnosima su bili udruženi sa pojedinim psihološkim karakteristikama pSS bolesnika. Psihološke karakteristike obolelih i pojedini sociodemografski podaci su važni i treba ih uzeti u obzir pri pravljenju strategije za lečenje bolesnika.

US 05.

DIGITALNE ULCERACIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI - UČESTALOST I POVEZANOST SA KARDIOVASKULARNIM MANIFESTACIJAMA I FUNKCIONALNOM SPOSOBNOSTI

*Ivana Aleksić, Bojana Stamenković, Saša Milenković, Marina Deljanin Ilić, Sonja Stojanović
Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“,
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

Uvod: Miokardna fibroza, mikrovaskularno oštećenje i disfunkcija endotela krvnih sudova predstavljaju najranije morfološke i funkcionalne poremećaje u sistemskoj sklerozi (SSc).

Koronarna rezerva je kod bolesnika sa SSc značajno redukovana. Srčana insuficijencija je najčešće posledica sistolnog opterećenja desne komore (zbog plućne hipertenzije) ili leve komore (zbog arterijske hipertenzije).

Digitalne ulceracije u SSc su česte vaskularne komplikacije i vode težoj funkcijskoj nesposobnosti ovih bolesnika.

Cilj rada: Utvrditi učestalost vaskularnog oštećenja u SSc (digitalne ulceracije, plućna hipertenzija, smanjena koronarna rezerva, poremećaji srčanog ritma i sprovodne smetnje) i povezanost digitalnih ulceracija sa kardiovaskularnim promenama i funkcionalnom sposobnošću SSc bolesnika.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 49 bolesnika sa SSc (46 žena i 3 muškarca), prosečne starosti $62,5 \pm 10,59$ godina i prosečne dužine trajanja bolesti $7,92 \pm 5,23$ godine.

Difuzna SSc je bila zastupljena kod 18 (36,73%) , a limitirana SSc kod 31 (63,27%) bolesnika. Kod svih bolesnika sa SSc uradjen je klinički pregled (pregled zglobova i prisustvo ožiljaka ili digitalnih ulceracija), laboratorijski pregled, dopunski serološki testovi (ANA, ACA, ATA), standardna radiografija šaka (analizirano je prisustvo fleksionih kontraktura). Svim bolesnicima je uradjen ehokardografski pregled (analizirano je prisustvo plućne hipertenzije, dijastolna i sistolna disfunkcija, perikarditis), test fizičkim opterećenjem (smanjena koronarna rezerva definisana je postojanjem ST depresije na EKG-u preko 1mm u više od dva odvoda) i 24h Holter EKG-a (poremećaji srčanog ritma i sprovodne smetnje). Funkcionalna sposobnost bolesnika procenjena je na osnovu HAQ upitnika za procenu zdravstvenog stanja. [Rezultati] Ožiljci ili digitalne ulceracije registrovane su kod 14 (45,16%) bolesnika sa limitiranom SSc i kod 12 (66,67%) bolesnika sa difuznom SSc. Plućna hipertenzija (definisana ehokardiografskim pregledom kao povišeni pritisak u desnoj komori preko 30mmHg) je nađena kod 36,37% bolesnika, ali nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti između bolesnika sa i bez digitalnih ulceracija ($p > 0,05$). Dijastolnu disfunkciju imalo je 72% bolesnika, dok su promene na perikardu registrovane kod 36% bolesnika. Sistolna disfunkcija (definisana kao EF1,5) nađena je u bolesnika sa digitalnim ulceracijama ($p = 0,032$). Digitalne ulceracije su bile povezane sa dužinom trajanja bolesti ($p = 0,024$) i trajanjem Raynaud fenomena ($p = 0,023$). Prisustvo fleksionih kontraktura zglobova šaka bilo je veće u grupi bolesnika sa digitalnim ulceracijama, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na grupu bez digitalnih ulceracija ($p = 0,055$).

Zaključak: Digitalne ulceracije su značajna komplikacija sistemske skleroze koje su povezane sa dužinom trajanja bolesti i dužim trajanjem Raynaud fenomena, kao i sa smanjenom koronarnom rezervom i poremećajima srčanog ritma i sprovodjenja. Teža funkcijska nesposobnost prisutna je kod bolesnika sa digitalnim ulceracijama. Rano prepoznavanje i lečenje vaskularnih promena u SSc usporava dalje vaskularne komplikacije i smanjuje mortalitet bolesnika sa SSc.

US 06.

UTICAJ JEDNOGODIŠNJE PRIMENE VISOKIH DOZA ALFAKALCIDOLA NA KOŠTANO TKIVO KOD POSTMENOPAUSNIH ŽENA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Katarina Simić Pašalić^{1,2}, Anđela Gavrilović³, Nemanja Damjanov^{1,2}, Jelena Vojinović⁴

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

³Klinički centar "Zvezdara", Beograd, ⁴Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

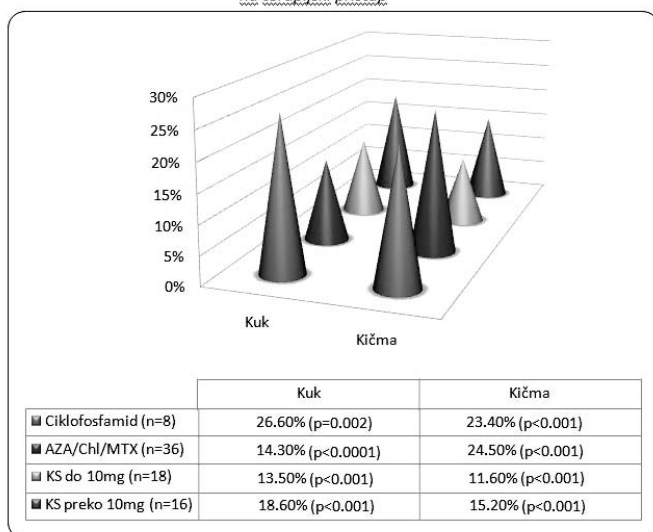
Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je faktor rizika za osteoporozu (OP) i prelome kod muškaraca i žena¹. Alfakalcidol (analog vitamina D) sprečava gubitak koštane mase i poboljšava koštanu gustinu (KMG) u glikokortikoidima indukovanoj OP^{2,3}. Trabecular bone score (TBS) je kompjuterski program za procenu kvaliteta kosti, koje se nadovezuje na merenje koštane gustine.

Cilj: Ispitati odlike kosti kod RA bolesnika, nakon jednogodišnje primene visokih doza alfakalcidola.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 48 postmenopauzних RA bolesnica sa aktivnom bolešću. Glikokortikoidi (GK) su korišćeni bilo kada tokom prethodnog lečenja RA, kod 39/48 bolesnica. Sve su primale 400-800IU vitamina D dnevno tokom najmanje godinu dana, a nijedna nije lečena od OP, niti primala GK, pri uključanju u istraživanje. Pet bolesnica je imalo prelom kosti u anamnezi. Drugi faktori rizika za OP nisu bili prisutni. Bolesnice su nasumično raspoređene u jednu od tri terapijske grupe u trajanju od tri meseca: 1 µg (19/48), 2µg (15/48) I 3µg (14/48) alfakalcidola dnevno, uz standardnu bazičnu terapiju za RA. Posle 3 meseca sve su bolesnice nastavile da primaju 1µg alfakalcidola tokom narednih 9 meseci. KMG i TBS su izmereni na početku i posle 12 meseci lečenja (DXA merenje – Hologic Prodigy). Studija je odobrena od strane Agencije za lekove I medicinska sredstva i Etičkog odbora Instituta za reumatologiju.

Rezultati: Prosečna starost bolesnica je bila 54.8 ± 12.03 godina, prosečno trajanje bolesti 7.6 ± 6.85 godina i doza metotreksata

Grafikon 1: Poređenje sniženja koštane mineralne gustine na kičmi i kuku kod SSs bolesnica u odnosu na terapijski pristup.



15 ± 3.31 mg/nedeljno. Prosečni DAS28 je bio $5,29 \pm 0.914$ i prosečni serumski nivo 25(OH) D3 $30,18 \pm 12.468$ ng/mL. Početni KMG lumbalne kičme je bio 0.819 ± 0.142 gr/cm², vrata butne kosti $0,692 \pm 0,0341$ gr/cm², a TBS $1,226 \pm 0,1123$. Nakon 12 meseci lečenja 6 bolesnica je isključeno iz analize zbog upotebe GK ili bisfosfonata. Kod ostalih bolesnica (N=42), bez obzira na dozu alfakalcidola, kako lumbalna, tako i femoralna KMG je povećana za 1,6%, odnosno 0,78%, dok se TBS I statistički značajno

povećao: 1.226 ± 0.09413 vs 1.2997 ± 0.0824 ($p < 0,05$). Nije bilo alfakalcidol dozno zavisne razlike u KMG I TBS promenama. Kalcijurija je značajno povećana na kraju lečenja, ali u okvirima referentnih vrednosti ($0,16 \pm 0,069$ vs $0,26 \pm 0,150$ g/24h, $p < 0,01$), dok je serumski jonizovani kalcijum nepromenjen ($0,18 \pm 0,021$ vs $0,17 \pm 0,012$ nmol/l).

Zaključci: Tromesečno lečenje kod postmenopauzних RA bolesnica visokim dozama alfakalcidola, praćeno devetomesečnom upotrebom 1µg alfakalcidola, dovelo je do značajnog poboljšanja kvaliteta kosti, ocenjeno TBS parametrom, uz blago povećanje KMG i dobar sigurnosni profil.

1. Lems, W.F, Dijkmans B.A.C. 1998. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 57:325-327.
2. Ringe, J.D. & E.Schacht. 2004. Prevention and therapy of osteoporosis: The respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int.* 24:189-97.
3. Ringe, J.D. et al. 2004. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 24:63-70.

US 07.

UČESTALOST DEPRESIJE/ANKSIOZNOSTI KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I POVEZANOST SA KVALITETOM ŽIVOTA

Jelena Čeranić¹, Gorica Ristić^{1,2}, Branislava Glišić^{1,2}, Ksenija Božić^{1,2}, Bojana Knežević¹,
Silvija Stević Carević¹, Milan Petronijević^{1,2}

¹Klinika za reumatologiju Vojnomedicinska akademija, Beograd

²Medicinski fakultet VMA UO, Beograd

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je praćen brojnim komorbiditetima medju kojima depresija/anksioznost (D/A) zauzimaju značajno mesto.

Cilj: Proceniti učestalost D/A kod bolesnika sa RA i povezanost sa kvalitetom života.

Metod: Ispitivanje je obuhvatilo 53 bolesnika (86,8% žena) sa RA koji su lečeni u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije u periodu od maja do novembra 2016.god. Prosečna životna dob bolesnika je bila 54,62±9,79 g. Prosečno trajanje RA je iznosilo 8,0±7,2 godina. Svi pacijenti su bili na terapiji bolest modifikujućim lekovima, od toga njih 79.2% (42/53) na MTX, dok je 37,7% (20/53) bolesnika primalo biološki lek. Aktivnost bolesti je procenjena pomoću DAS28 čija je srednja vrednost iznosila 4,04±1,79. Depresija/anksioznost je određivana pomoću HADS (Hospital anxiety and depression scale) upitnika sa 14 pitanja (7 za depresiju i 7 za anksioznost) sa ukupnim skorom od 21 i definisanom cut-off vrednošću od 7 za prisustvo D/A. Za procenu prisustva D/A korišćeno je i peto pitanje EQ5D3L upitnika (EuroQoL five-dimensional questionnaire). Kvalitet života je procenjen korišćenjem tri upitnika: generički RAND36 (The RAND 36-item Health Survey 1.0), specifični RAQL i EQ5D3L. RAND36 se sastoji od 36 pitanja u okviru 8 domena, koji su rangirani od 0 do 100 gde veći skor znači bolji kvalitet života. Domeni su podeljeni u dva kompozitna skora za procenu fizičkog (PCS) i mentalnog zdravlja (MCS). Ukupan skor RAQL upitnika iznosi 30 gde, nasuprot RAND36, manji skor odgovara boljem kvalitetu života. EQ-5D-3L se sastoji iz dva dela – opisni deo i vizuelna analogna skala (VAS). Opisni se sastoji od 5 pitanja koji se odnose na određene kategorije zdravlja. Na svako pitanje se odgovara sa: nema problema (1), postoje neki problemi (2), ima izražene probleme (3).

Rezultati: Učestalost depresije preko HADS upitnika je iznosila 49,1% sa vrednošću HADS skora 7,6±3,16. Učestalost anksioznosti je iznosila 30,2% sa vrednošću HADS skora za anksioznost 5,8±3,79. Pomoću petog pitanja EQ5D upitnika učestalost D/A je bila 77,4% od čega je umerenu D/A imalo 71,7% (38/53), a izraženu 5,7% bolesnika. Pomoću sva tri upitnika za kvalitet života dobijen je određeni stepen narušenosti u svim domenima kvaliteta života. RAQL upitnikom je dobijena umerena narušenost kvaliteta života sa vrednošću 15,5±7,95. Vrednost EQ-VAS je iznosila 58,65±16,03, dok je vrednost EQ5D index iznosila 0,65±0,27. Analizom odnosa kvaliteta života i stepena anksioznosti/depresije, korišćenjem univarijantne linearne regresije, dobijena je statistički značajna negativna prediktivna vrednost kvaliteta života za prisustvo anksioznosti/depresije (Tabela 1). U multivarijantnoj linearnoj regresiji nezavisna prediktivna vrednost sa najvećim stepenom značajnosti je dobijena za RAQL upitnik ($p = 0,010$) i za MSC RAND 36 upitnik ($p=0.030$).

Tabela 1. Univarijantna linearna regresiona analiza uticaja kvaliteta života na prisustvo i stepen depresije odnosno anksioznosti[‡]

	RAQL	p	EQ5D	PCS RAND36	P	MCS RAND 36	p
HADS skor depresija	0,596	0,000	ns	-0,442	0,001	-0,594	0,000
HADS skor anksioznost	0,379	0,008	ns	-0,308	0,032	-0,442	0,001
EQ5D (A/D)	ns			ns		ns	

[‡] date vrednosti su standardizovani koeficijent regresije β .

Zaključak: Kod bolesnika sa RA postoji velika učestalost depresije/anksioznosti kao i značajna narušenost kvaliteta života. Narušenost kvaliteta života je statistički značajan nezavisan negativan prediktor za prisustvo D/A.

US 08.

KOŠTANA MINERALNA GUSTINA KOD BOLESNICA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM SA POSEBNIM OSVRTOM NA SEROLOŠKU SPECIFIČNOST I TERAPIJSKI PRISTUP

Jasmina Jocić¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Valentina Živković^{1,2}

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Bolesnici sa sistemskom sklerozom (SSc) mogu imati povećan rizik za smanjenu koštanu gustinu zbog hronične inflamacije, malapsorpcije ili malnutricije, upotrebe kortikosteroida, a rizik od osteoporoze je povezan sa težinom i trajanjem bolesti.

Cilj rada: Proceniti koštanu mineralnu gustinu kod bolesnica sa difuznom i limitiranom formom SSc na terapiji različitim bolest modifikujućim lekovima sa osvrtom na serološku specifičnost.

Bolesnici i metode: Analizom je obuhvaćeno 44 postmenopauzalnih bolesnica sa SSc, prosečne starosti 63.52 ± 8.55 godina i srednjeg trajanja bolesti 12.02 ± 6.87 godina, 20 (45,45%) sa difuznom (dSSc) i 24 (54,55%) sa ograničenom formom bolesti (ISSc).

Svim bolesnicama je urađen klinički pregled, standardne i specifične laboratorijske analize- određena su anticentromerna antitela (ACA), antitela na topoizomerazu-I (ATA) i ukupna antinukleusna antitela (ANA). Koštanu mineralnu gustinu (BMD) merena je na lumbalnoj kičmi i kuku, metodom dvoenergetske apsorpcijometrije X zraka (DXA) na aparatu Hologic Discovery. BMD je izražena u apsolutnim vrednostima (g/cm^2) i u vidu T-scora. Analizirana je i poređena koštanu gustinu kod bolesnica sa različitim vrstom bazične terapije- na terapiji ciklofosfamidom i drugim bolest modifikujućim lekovima (azatioprin, hlorohin i metotreksat). Razmatran je i uticaj glikokortikoida (GK) sa različitim dozom na mineralnu koštanu gustinu.

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanica 25/44 (56,82%) je imalo pozitivna ACA a 19/44 (43,18%) pozitivna ATA. Poređenjem koštane gustine na kičmi i kuku kod bolesnica sa ACA i ATA pre i nakon primene bazičnog leka uočen je pad koštane mineralne gustine tokom vremena i u jednoj i u drugoj grupi; veći pad koštane gustine bio je kod ACA pozitivnih bolesnica (pogoršanje na kuku 21,8% vs. 13,5%; na kičmi- 24,1% vs. 6,4%, $p < 0,001$).

U grupi ispitanica lečenih ciklofosfamidom – 8/44 (18,18%), poređenjem koštane gustine pre i nakon terapije, na vratu butne kosti smo dobili pad koštane gustine za 26,6% ($p=0,002$), dok je taj pad bio manji kod bolesnica na terapiji drugim bolest modifikujućim lekovima- 14,3%, ukazujući na međugrupnu statistički značajnu razliku ($p < 0,0001$).

34/44 (77,27%) je bilo i na terapiji GK. Pacijenti su u odnosu na dozu GK bili podeljeni u dve podgrupe: 18 (52,94%) bolesnica imalo je dozu GK do 10mg - prosečno 8,06mg i 16 (47,06%) bolesnica sa dozom GK preko 10mg- prosečno 22,5mg. Grupa bolesnica sa većom dozom GK imala je značajniji pad koštane gustine i na kičmi i na kuku u trenutku preseka (kuk 18,6% vs. 13,5%; kičma- 15,2% vs. 11,6%, $p < 0,001$).

16/44 (36,36%) bolesnica sa SSc je imalo normalan nalaz koštane mineralne gustine pre terapije, 20/44 (45,45%) osteopeniju, 8/44 (18,19%) bolesnica je imalo osteoporozu. U momentu preseka, nakon terapije 13/44 (29,55%) je imalo normalan nalaz koštane mineralne gustine, 20/44 (45,45%) nalaz u novou osteopenije, dok je 11/44 (25%) bolesnica imalo osteoporozu. Uočeno je značajno pogoršanje od 37,5% u grupi bolesnica sa osteoporozom nakon bazične terapije.

Zaključak: Sistemska skleroza je bolest sa kompleksnom patogenezi i hroničnom perzistentnom inflamacijom. I pored primene bolest modifikujućih lekova kod ovih bolesnica i supresije inflamacije razgradnja kosti značajno prevazilazi izgradnju i rezultat je multiplih faktora. Zbog toga je kod svih bolesnica sa sistemskom sklerozom neophodna prevencija koštanog gubitka i adekvatno lečenje.

US 09.**POVIŠEN BAZALNI NIVO MMP3 POVEZAN JE SA NAPREDOVANJEM STRUKTURNOG OŠTEĆENJA KOD BOLESNIKA SA RANIM, PREDHODNO NELEČENIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM (RA) (dvogodišnja prospektivna ehosonografska studija)**

Slavica Z. Prodanović¹, Goran Radunović¹, Jelena Čolic¹, Mirjana Šefk Bukilica¹, Maja Zlatanović¹, Katarina Simić Pašalic¹, Srđan Šerić¹, Dragan Marković², Nemanja Damjanov¹

¹Institut za reumatologiju Medicinski fakultet u Beogradu, ²MUP Srbije-SAJ

Uvod: Matrix metal proteinaza (MMP3) je proteolitički enzim koji se oslobađa lokalno u inflamiranom zglobu i direktno je odgovoran za inicijalnu degradaciju zglobne hrskavice. Studije su pokazale da može biti bolji prediktor radiografskog strukturnog oštećenja zgloba od SE i CRP u okviru RA (1).

Cilj rada: Ispitati povezanost bazalnog serumskog nivoa MMP-3 sa napredovanjem strukturnog oštećenja zglobova šaka i stopala, procenjenog ehosonografskim pregledom (UZ) kod bolesnika sa predhodno nelečenim ranim RA a bez inicijalnog nalaza erozivnih radiografskih promena.

Metodologija: U dvogodišnjoj kliničkoj studiji praćeno je 63 pac. (54 žene i 9 muškaraca, prosečne starosti 53.4 god. 21-81±14.1) sa dijagnozom ranog RA (EULAR/ACR 2010 g) trajanja simptoma ≤12 meseci (prosečno 3.8). Svi bolesnici su bili DMARDs/glikokortikoid “naivni” i bez inicijalnog nalaza destruktivnih promena na radiografiji šaka i stopala. Ultrazvučni pregled obe šake (RC, MCP2, MCP5 zglobovi) i MTP5 zglobova, urađen je 8-18 MHz linearnom sondom aparata Esaote My Lab 70. Nalaz zglobne erozije ocenjen je kvalitativno prema preporukama OMERACT US grupe eksperata. Procena strukturne progresije već postojeće erozije ocenjena je izračunavanjem totalnog volumena erozije (TV mm³) matematičkim množenjem dijametara vidljive zglobne pukotine (**aXbXc**): a=dijametar dužine; b=dijametar širine i c=dijametar dubine zglobne erozije. Podaci su obrađeni u SPSS 16 sistemu.

Rezultati: Povišene bazalne vrednosti MMP-3 u serumu imalo je 46 bolesnika (MMP-3 pozitivni). Na svakoj viziti UZ pregledom analizirano je ukupno 504 zglobova. Otkriveno je ukupno 122 zglobnih erozija (1.9/pacijentu) na bazalnoj viziti i 213 nakon 24 meseca (4.3/pacijentu) praćenja bolesnika. Posle 24 meseca, MMP-3 pozitivni pacijenti su imali signifikantno veći ukupan broj UZ erozija od MMP-3 negativnih (3.8 vs. 2.4, p=0.039). Ukupni TV zglobne erozije (mm³) bio je veći kod MMP-3 pozitivnih u odnosu na MMP-3 negativne bolesnike nakon 24 meseca praćenja, ali bez statističke značajnosti (18.6 vs. 8.9, p=0.07). MMP-3 pozitivni imali su signifikantno veće vrednosti SE, CRP i DAS28 na bazalnoj viziti u odnosu na MMP-3 negativne bolesnike (53.6 vs.25.9, p=0.002; 36.6 vs. 9.5, p=0.005; 6.0 vs. 4.8, p=0.002, respektivno). Nakon 24 meseca lečenja zabeležen je signifikantno veći pad ovih analiziranih parametara aktivnosti RA u grupi MMP-3 pozitivnih u odnosu na bolesnike sa normalnim vrednostima MMP-3 (p=0.009, p=0.021, p=0.028, respektivno).

Zaključak: Posle 2 godine praćenja, UZ pregled šaka i stopala pokazao je značajno veći broj novih zglobnih erozija kod pacijenata sa ranim RA i povišenim bazalnim vrednostima MMP-3 (MMP-3 pozitivni) u poređenju sa pacijentima koji su imali normalne bazalne vrednosti MMP-3 (MMP-3 negativni). Povećanje TV postojećih erozija u periodu praćenja bilo je veće kod MMP-3 pozitivnih bolesnika u poređenju sa MMP-3 negativnim ali bez statističke značajnosti. Bolesnici sa povišenim bazalnim nivoima MMP-3 u serumu imali su signifikantno veću kliničku aktivnost ranog, predhodno nelečenog RA.

**USMENA SAOPŠTENJA
SESIJA “KAZUISTIKA”**

US 10.**DERMATOPOLIMIOZITIS KAO PRVA MANIFESTACIJA
NAZOFARINGEALNOG KARCINOMA -prikaz bolesnika-**

Bojana Knežević, Ksenija Božić, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Dermatopolimiozitis (DM) je idiopatska inflamatorna miopatija koja se karakteriše izraženim kožnim manifestacijama. Međutim, kada su simptomi udruženi sa malignitetima ovo stanje se naziva paraneoplastični sindrom i predstavlja kliničku manifestaciju koja je izazvana metabolitima tumora. Dermatopolimiozitis je često udružen sa različitim malignim bolestima, u 18-32% slučajeva može da se pojavi pre, u toku ili nakon dijagnoze karcinoma. Najčešće je povezan sa karcinomom dojke, pluća, ovarijuma, kolorektalnim karcinomom, nazofaringealnim karcinomom i Non-Hodgkin limfomom. Nazofaringealni karcinom povezan sa dermatopolimiozitisom se najčešće sreće u Aziji, gde čak 40 % karcinoma u DM pripada nazofaringealnom karcinomu. Simptomi dermatopolimiozitisa mogu da prethode pojavi karcinoma i do 5 godina.

Cilj rada: Cilj rada je da se prikaže slučaj bolesnice sa sekundarnim dermatopolimiozitisom koji je udružen sa nazofaringealnim karcinomom.

Rezultati: Prikaz bolesnika: Prve tegobe kod bolesnice ženskog pola u dobi od 46g. počinju pre 6 meseci bolom i zapušenošću desnog uva, potom poliartritisom malih zglobova šaka. Dva meseca pred prijem javila se slabost proksimalne muskulature ramenog, karličnog pojasa, vratne muskulature uz izbijanje kožnih promena na telu. Istovremeno je primetila otok limfnih žlezdi na vratu kao i otežano gutanje čvrste hrane. Hospitalizovana je u Prokuplju, lečena je antibiotskom terapijom pod sumnjom na otitis i sinusitis, a zbog uočene povišene vrednosti CK 1047 upućena je reumatologu. Hospitalizovana je u Klinici za reumatologiju VMA aprila 2017g. kada je u fizikalnom nalazu viđen heliotropni osip, Gottronove papule, eritematozne promene po trupu i ekstremitetima uz teleangiektazije, izrazita slabost proksimalne muskulature ramenog i karličnog pojasa kao i otežano samostalno držanje glave. Obostrano iza m. sternocleidomastoideusa limfadenopatija sa paketima limfnih žlezdi. U laboratorijskim analizama: pozitivni biohumoralni markeri zapaljenja, normocitna anemija, leukocitoza, povišene vrednosti AST 319, ALT 122, CK 5632, mioglobin 308. LDH 501, ANA 3+ mrljasti tip, RF, dsDNA at, ENA skrining su bila negativna. Na prijemu je urađen RTG s/p, eho abdomena: nalazi su bili uredni. Pacijentkinja je ispunjavala kriterijume za DM, pa je odmah započeto lečenje Methylprednisolon 1mg/kg TT. Na primenjenu terapiju je došlo do kliničkog poboljšanja sa povlačenjem kožnih promena, normalizacijom laboratorijskih parametara, ali kako se održavala slabost muskulature, a zbog sumnje na sekundarni DM učinjena su dodatna ispitivanja. Učinjenim pregledima: eho srca, eho abdomena i male karlice, MSCT grudnog koša i abdomena, EGDS, pregled ginekologa nije nadjen solidni tumor. Ultrazvukom vrata je vidjen veliki broj patološki izmenjenih limfnih žlezdi obostrano duž magistralnih KS. Učinjena je biopsija limfne žlezde na vratu: nalaz je ukazao na nediferentovani nazofaringealni karcinom (UNCT). Pregledana je od strane ORL specijaliste, nazofaringoskopijom vidjena je velika tumorska masa na gornjem zidu epifarinksa, učinjena je biopsija navedene promene: nalaz odgovara UNCT. U međuvremenu je urađen i MSCT glave i vrata na kome je opisana tumorska promena u regiji epi i nazofarinksa koja ekstendira u zadnje hoane, lizira sfenoidni sinus, intersfenoidni septum, dorzalno infiltriše prevertebralne mišiće bez destrukcije C1 pršljena. Pacijentkinja je predstavljena na Konzilijumu za maligne tumore glave, početkom juna započeta je RT-HT terapija uz terapiju Pronisonom u dozi od 20 mg dnevno sa postepenim smanjivanjem. Na primenjenu terapiju subjektivno se dobro oseća, zaostaje blaga slabost vratne muskulature uz potpuni regresiju kožnih promena.

Zaključak: Kao što znamo postoji snažna povezanost dermatopolimiozitisa i maligniteta. Potrebno je razmišljati da osim uobičajnih maligniteta u dermatopolimiozitisu moguća je udruženost i sa ređim tipovima karcinoma, kao što je nazofaringelani karcinom koji je tipičan za populaciju u Aziji.

US 11.

SINDROM AKTIVACIJE MAKROFAGA KAO RANA KOMPLIKACIJA STILOVE BOLESTI U ODRASLIH - PRIKAZ BOLESNIKA

Ksenija Božić, Bojana Knežević, Svetlana Mirosavljević, Milan Petronijević
Klinika za reumatologiju, Klinika za hematologiju*, Vojnomedicinska akademija, Beograd*

Uvod: Sindrom aktivacije makrofaga (SAM) je životno - ugrožavajuća komplikacija zapaljenskih reumatoloških bolesti, u prvom redu sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa i Stilove bolesti u odraslih (SBO). Stopa mortaliteta bolesnika sa SAM u reumatološkim bolestima je visoka oko 30%. SAM se javlja kod 10-15% bolesnika sa SBO, bilo u aktivnoj bolesti ili pokrenut infekcijom.

Cilj rada: je prikaz toka Stilove bolesti u odraslih sa ranim ispoljavanjem sindroma aktivacije makrofaga.

Materijal i metode: 33-godišnja bolesnica je premeštena iz druge ustanove u našu kliniku zbog 4-nedelje visoke febrilnosti, lošeg opšeg stanja, bolova u abdomenu, ikterusa i pancitopenije, a sumnje na SBO.

Razbolela se iz punog zdravlja gušoboljom, potom svakodnevnim skokovima temperature do 40°C, mialgijama, oligoartritisom kolena i artralgijama ručja. Imala je makulozni osip na koži nadlaktica i natkolenica. U inicijalnim analizama krvi su bili visoko povišeni pokazatelji upale, leukocitoza sa neutrofilijom, blago povišeni enzimi jetre. Pod sumnjom na septičko stanje (iako bez dokaza infekcije) je lečena antibioticima i NSAIL. Nakon tri nedelje se registruje pancitopenija, veliki porast enzima jetre i pad vrednosti SE. Uvedeni su visoke doze glukokortikoida (GK) ali bez efekta. Po prijemu je bila subfebrilna, adinamična, ikterična, sa umerenom hepatomegalijom, bez znakova artritisa. U analizama krvi utvrđeni su hipofibrinogemija, teška pancitopenija, hipertrigliceridemija, kao i ekstremna hiperferitemija. Nije bilo dokaza infekcije, maligne bolesti ili hemofagocitoze u biopsiji kosne srži. Naknadno pristigle imunoserološke analize bile su negativne. Lečena je pulsним dozama GK tokom tri dana ali bez efekta. Nastavljeno je pulsним dozama intravenskih imunoglobulina, potom ciklosporinom, uz visoke doze GK u opadajućim dozama i ostalu simptomatsku terapiju. Nakon dve nedelje lečenja je došlo normalizacije hematoloških parametara, značajnog pada enzima jetre i serumskog feritina. U ambulatnom periodu praćenja 4 meseca bolesnica je bez tegoba i uz uredne parametra krvnih analiza.

Rezultati: Kada se isključi infekcija, aktivna SBO je vodeća radna dijagnoza kod bolesnice sa gušoboljom, febrilnošću, seronegativnim artritisom, makuloznom ospom, organomegalijom uz leukocitozu, povišene enzime jetre. Naša bolesnica je ispunjava 4 glavna i 4 mala Yamaguchis kriterijuma za SBO. Zbog sličnosti kliničkih odlika ispoljavanje SAM u aktivnom SBO je teško. Iako ne postoje preporuke za lečenje SAM u SBO, na osnovu pojedinačnih slučajeva ili malih serija, primena ciklosporina, intravenskih imunoglobulina, metotreksata i ciklofosfamida uz GK su efikasni kod većine bolesnika.

Zaključak: Rana dijagnoza Stilove bolesti u odraslih i pravovremeno prepoznavanje znakova MAK su neophodni radi primene agresivne imunosupresivne terapije ciklosporinom, intravenskim imunoglobulina i glukokortikoidima kod ovih bolesnika.

US 12

POLIARTIKUALRNI GIHT - prikaz serije bolesnika

Dragana Petrović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Giht je zapaljenska reumatska bolest koja se odlikuje rekurentnim akutnim monoartritisom, ređe oligoartritisom. Retko se ispoljava u poliarartilualanoj formi, najčešće kao akutizacija loše regulisane hronične bolesti.

Tabela 1. Prikaz bolesnika sa akutnim poliartritisom kao prvom kliničkom prezentacijom gihta:

	1. N.J.	2. B.R.
Hospitalizacija u IR	23.3.17—3.4.17.	11.4.17.-20.4.17.
Pol	M	M
Starost	73 god.	71 god.
Komorbiditeti	HTA, HLP	CVI, AF, IM, operacija srč.zalistaka (OAKT)
Početak bolesti/ akutizacija	Bolest počela februara 2017.	Bolest počela februara 2017.
Telesna temperatura	38.1° C	afebrilan
Broj bolno osetljivih zglobova	19	11
Broj otečenih zglobova	15	10
Tofusi	Na ušnim školjkama	/
Laboratorijske analize	SE 105 mm Hg CRP 221.6 mg/L Le 5.68, Hgb 109, Tr 121 Kreatinin 166, Urea 12.8 MK 422 mikromola/L	SE 50 mm Hg CRP / Le 13.6, Hgb 133, Tr 315 Kreatinin 105, Urea 9.71 MK 330 mikromola/L (prethodno 474)
Imunološke analize	RF 17 ACPA 2.1	/
Pregled sinovijske tečnosti	/	/
RTG zglobova	KOLENA: b.o. STOPALA: b.o. ŠAKA: degenerativne promene u trapezonavikularnim zglobovima	ŠAKE: degenerativne promene u MCC1 STOPALA: ciste i erozije na zglobnim okrajcima MTP1 sa tibijalne strane
UZ zglobova	/	/
Terapija	NSAIL, IPP, Alopriinol	GK, IPP, Alopurinol
Dijagnoza	Kriterijumi ACR-EULAR 2015	

Tabela 2. Prikaz bolesnika sa akutizacijom hroničnog uričkog artritisa u vidu poliartritisa:

	3. I.M.	4. M.J.
Hospitalizacija	7.3.17.-15.3.17.	5.5.17.-12.5.17.
Pol	M	M
Starost	73 god.	64 god.
Komorbiditeti	ranije etiličar, HTA, ulcus duodenuma	HTA
Početak bolesti/ akutizacija	Nekoliko godina zna za giht (bez th), akutizacija januara 2017.	20 godina zna za giht (bez th) akutizacija aprila 2017.
Telesna temperatura	38.8°C	afebrilan
Broj bolno osetljivih zglobova	8	27
Broj otečenih zglobova	7	15
Tofusi	/	Na ušnim školjkama i u predelu tuberositas tibije levo
Laboratorijske analize	SE 110 mm Hg CRP 207.5 mg/L Le 12.8, Hgb 99, Tr 416 Kreat. 100, Urea 8.26 MK 385 mikromola/L	SE 105 mm Hg CRP 54.9 Le 13.6, Hgb 118, Tr 487 Kreat. 146, Urea 14.58 MK 426 mikromola/L
Imunološke analize	RF 8 ACPA 1.3	RF 7 ACPA 1.2
Pregled sinovijske tečnosti	Le 6x10e9, Ne 67%, Li 33%, KRISTALI URATA+	/
RTG zglobova	KOLENA: gonarthrosis bil. STOPALA: erozija na distalnom okrajku proksimalne falange desnog palca sa medijalne strane	ŠAKE: zgl.prostori leve karpalne regije i MCP1 leve šake suženi (hronični artritis) STOPALA: marginalne erozije na zgl. okrajcima MTP1 sa tibijalne strane
UZ zglobova	ŠAKA: u desnom RC distenzija zglobne kapsule aneho- hipoehogenim sadržajem, PD2+. STOPALA: u MTP1 levo veća distenzija zglobne kapsule hipoehogenim sadržajem uz pozitivan PD signal 1-2+. U MTP2-4 desno pozitivan znak duple konture.	STOPALA: Sinovitis MTP1 bil. MTP2 desno „znak duple konture“ Synovitis et effusio TC bil. Synovitis TN lat dex (tofus susp.) KOLENA: Gonarthrosis bil Synovitis et effusio genu bil. pp. l.dex Tofus tibia lat sin. susp.
Terapija	GK, IPP, Alopriinol	GK, IPP, Alopurinol
Dijagnoza	Prema kriterijumima ACR-EULAR 2015	

Lista skraćenica: HTA: arterijska hipertenzija; HLP: hiperlipoproteinemija; AF: atrijalna fibrilacija; IM: infarct miokarda; OAKT: oralna antikoagulantna terapija; GK: glikokortikoidi, IPP: inhibitori protonske pumpe; NSAIL: nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

Zaključak: Akutni poliarartikularni giht se javlja kod manje od 20% bolesnika i ima tendenciju učestalih napada u kasnijem toku bolesti. Podjednaka je zastupljenost među polovima. Oboljevaju starije osobe sa čestim komorbiditetima: koronarna bolest, nefropatija, metabolički sindrom i pridruženom terapijom kao faktorima rizika. Akutna poliarartikularna forma bolesti najčešće je odraz

dugotrajne i neregulisane bolesti a retko, može biti prva klinička prezentacija bolesti kao što je slučaj kod naših bolesnika. Načešće je asimetrične lokalizacije, dominantno na zglobovima donjih ekstremiteta, a povremeno vidamo zahvatanje drugih zglobova, tenosinovitise i celulitis što može izazvati dijagnostičku dilemu. Neretko, može biti praćen febrilnošću i leukocitozom i oponašati septični poliartritis i akutni početak reumatoidnog artritisa. Za dijagnozu akutnog poliartrikularnog gihta potreban je visok nivo sumnje.

Ključne reči: giht, poliartrikularan.

Literatura:

1. Mirzoyev S, Anavekar N, MBBCh. Gout, Have We Met before? No, Not Like This...J GEN INTERN MED 2006; 21:C5-C7.
2. Koley S, Salodkar A, Choudhary S, Bhake A, Singhanian K, Choudhury M. Tophi as first manifestation of gout. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76:393-6

POSTERI (P)

P 01.**POLIARTRITIS i SINDROM TURNER-prikaz slučaja***Nikola Roganović**Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Turner sindrom je nasledna bolest koja je uzrokovana nedostatkom jednog X hromozoma u nekim ili svim ćelijama kod osoba ženskog pola, koja koči seksualni razvoj i obično uzrokuje neplodnost. Klasičan fenotip podrazumeva nizak rast, edem šaka i stopala, nisko postavljene uši, kratak vrat uz kožne nabore, mikrognatiju, gotsko nepce, valgus laktova, skraćeni IV metakarpalnu kost, itd. Imaju povećan rizik od nastanka hipotireoze, koarktacije aorte, bikuspidne aortne valvule i potkovičastog bubrega. Ipak, najveći broj ovih pacijenata su tzv. mozaični oblici kod kojih hromozomski poremećaj nije prisutan u svim ćelijama te su i fenotipske abnormalnosti manje izražene. Poliartritis predstavlja zapaljenski proces u više od 4 zglobova istovremeno i može biti različite etiologije (najčešće se sreće u okviru reumatoidnog artritisa i sistemskih bolesti vezivnog tkiva).

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa Turner sindromom kod koje je došlo do razvoja poliartritisa.

Materijal i metode: Primenjeno je kliničko, laboratorijsko i „imaging“ ispitivanje.

Rezultati: Bolesnica, D.A., stara 32 godine. Redovno se kontroliše kod endokrinologa zbog mozaičnog oblika sindroma Turner (dobija estrogensku terapiju). Prve zglobne tegobe su se javile u januaru 2015. u vidu oticanja desnog kolena, a u maju 2015. dolazi do pojave bolova u zglobovima šaka, stopalima i laktovima, uz otoke u skočnim zglobovima. U tadašnjim laboratorijskim analizama su registrovane visoke vrednosti CRP i SE, kao i snižene vrednosti Le i Tr, dok su vrednosti RF, ANA i ACPA bile negativne. Zbog bicitopenije je hospitalizovana u Klinici za hematologiju KCS u avgustu 2015.godine i nije potvrđeno postojanje primarnog hematološkog oboljenja. Zbog poremećaja u hepatogramu (porast transaminaza, gGT i alkalne fosfataze) konsultovan je i gastroenterolog nakon čega je postavljena dijagnoza venookluzivne bolesti jetre. U septembru 2015. je bila hospitalizovana u Institutu za reumatologiju zbog artritisa nejasne etiologije. Na primenu glikokortikoida je odlično odreagovala (povlačenje izliva kolena i otoka TC zglobova, normalizacija broja Le, porast Hgb i Tr, pad SE i CRP). U januaru 2017. u terapiju je (uz prethodnu konsultaciju hepatologa) uveden Methotrexat-povećavan postupno do 20 mg jednom nedeljno. Na kontroli u martu 2017. se osećala mnogo bolje, nije bilo kliničkih znakova artritisa, a u laboratorijskim nalazima je po prvi put registrovana normalna vrednost CRP. Doza Pronisona je od tada postepeno smanjivana (do doze od 2,5 mg dnevno koju uzima od maja 2017.) i nije bilo reaktivacije artritisa.

Zaključak: Kod bolesnice sa Turner sindromom je došlo do razvoja poliartritisa nejasne etiologije. U krvnoj slici je registrovana bicitopenija koja se kao i poliartritis popravila na primenu kortikosteroida. Povišene vrednosti jetrinih enzima su bile veoma visoke u vreme postavljanja dijagnoze poliartritisa. Vremenom su se, i pored uvođenja metotreksata u terapiju, i njihove vrednosti popravile, ali se nisu potpuno normalizovale. Razlog povećanih vrednosti jetrinih enzima verovatno leži u činjenici da pacijenti sa Turner sindromom često imaju neobjašnjive abnormalnosti jetrine funkcije koje su najverovatnije vezane za vaskularne poremećaje kongenitalnog porekla. Obzirom na izražen poliartritis sa tenosinovitisima tetiva šaka i stopala, kod pacijentkinje se najverovatnije radi o seronegativnom reumatoidnom artritisu.

P 02.

KARAKTERISTIKE I TOK JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

*Gordana Vijatov Đurić, Andrea Đuretić, Borko Milanović, Ivana Milojević
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad*

Uvod: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je heterogena grupa hroničnih artritisa nepoznate etiologije koji se javljaju pre 16. rođendana, a artritis neprekidno traje najmanje 6 nedelja. Obuhvata sistemski artritis, oligoartritis, poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom (RF), poliartritis sa pozitivnim RF, artritis udružen sa entezitisom, psorijazni artritis i neklasifikovani artritis.

Cilj rada: Analiza početnih i kumulativnih kliničkih, laboratorijskih i drugih karakteristika JIA.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 106 bolesnika kod koji je u periodu od januara 2007. do maja 2017. postavljena dijagnoza JIA. Analizirani su klinički i laboratorijski nalazi, primenjena terapija, tok bolesti i sekvele.

Rezultati: Oligoartritis je imalo 56 (53%), RF negativni poliartritis 26 (24%), RF pozitivni poliartritis 4 (4%), sistemski artritis 10 (9%), artritis udružen sa entezitisom 8 (8%), a psorijazni artritis 2 (2%) bolesnika. Ženski pol je predominirao kod bolesnika sa RF negativnim poliartritisom (85%), RF pozitivnim poliartritisom RF (75%) i oligoartritisom (75%), a muški pol kod bolesnika sa psorijaznim artritisom (100%), artritisom udruženim sa entezitisom (88%) i sistemskim artritisom (70%). Na početku bolesti, prosečno su bili najmlađi bolesnici sa oligoartritisom (3 god.), a najstariji bolesnici sa RF pozitivnim poliartritisom (12 god.) i bolesnici sa psorijaznim artritisom (14 god.). U početnoj fazi bolesti, kod bolesnika sa oligoartritisom najčešći je bio artritis kolena (93%), kod bolesnika sa poliartritisom artritis malih zglobova šaka (RF negativni poliartritis 77%; RF pozitivni poliartritis 100% bolesnika), cervikalna kičma je bila zahvaćena kod 50% bolesnika sa RF pozitivnim poliartritisom i kod 23% bolesnika sa RF negativnim poliartritisom, a kukovi kod 50% bolesnika sa RF negativnim poliartritisom, kod 25% sa RF pozitivnim poliartritisom i kod 30% bolesnika sa sistemskim artritisom. Kod 25% bolesnika sa artritisom i entezitisom došlo je do razvoja sakroiliitisa. Iridociklitis je imalo 9% bolesnika sa oligoartritisom. Laboratorijski pokazatelji inflamacije bili su uredni kod 38% bolesnika sa oligoartritisom. Najčešće primenjen bolest modifikujući lek bio je metotreksat, a biološka terapija primenjena je kod 75% bolesnika sa RF pozitivnim poliartritisom, kod 58% sa RF negativnim poliartritisom, kod 25% sa artritisom i entezitisom i kod 1 bolesnika sa sistemskim artritisom. Predominirao je intermitentni tok bolesti. Radiološki vidljive lezije zglobova najčešće su registrovane kod poliartritisa (17% bolesnika).

Zaključak: Najčešće dijagnostikovani oblik JIA bio je oligoartritis, a zglobne sekvele najčešće su registrovane kod poliartritisa. Primena bolest modifikujućih lekova i biološke terapije omogućava povoljniji ishod.

P 03.

UTICAJ FOKI POLIMORFIZMA GENA ZA VITAMIN D RECEPTOR I TNF α -308 GENA ZA FAKTOR NEKROZE TUMORA NA TEŽINU I ISHOD BOLESTI U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU

Dragana Lazarević¹, Jelena Vojinović^{1,2}, Gordana Sušić³, Jelena Bašić - Milošević⁴

¹Klinika za dečije interne bolesti, KC Niš, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

³Institut za reumatologiju Beograd, ⁴Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Cilj rada: Ispitati prisustvo i uticaj polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor (VDR) i TNF- α -308 gena za faktor nekroze tumora na dugotrajni ishod lečenja biološkim lekovima kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA).

Materijal i metode: Retrospektivno su analizirani podaci 78 JIA pacijenata koji se kontinuirano prate kroz registar biološke terapije tokom 6 godina praćenja. Svim pacijentima uzorkovana je krv za izolaciju dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) i genetsko testiranje na prisustvo TNF- α (G-308A) i FokI VDR polimorfizma. Aktivnost bolesti i remisija su definisani pomoću ACR PEDI kriterijuma.

Rezultati: Naše istraživanje je pokazalo da između različitih JIA podtipova nije postojala statistički značajna razlika u distribuciji TNF- α -308 i FokI VDR genetskih polimorfizama. Pacijenti sa -308 GG (p=0,004) i GA (p=0,026) genotipom za TNF- α -308 polimorfizam češće su postizali dobar klinički odgovor u odnosu na one sa -308 AA genotipom nakon 36 meseci praćenja. Pacijenti sa FF (p=0,006) i Ff (p=0,036) genotipom za FokI VDR polimorfizam su nakon primene biološke terapije imali nižu aktivnost bolesti i češće su postizali povoljan klinički odgovor u predjenju sa nosiocima ff genotipa na kraju opservacionog perioda. Prisustvo -308 TNF- α polimorfizma nije imao statistički značajan uticaj na postizanje remisije, za razliku od FokI polimorfizma koji je imao statistički značajnog uticaja na mogućnost postizanja remisije tokom šestogodišnjeg perioda praćenja. Pacijenti sa homozigotnim prisustvom ff genotipa statistički značajno nisu postizali pozitivan terapijski odgovor na primenu bioloških lekova, dok su pacijenti sa heterozigotnim prisustvom Ff genotipa statistički češće postizali remisiju tokom šestogodišnjeg perioda praćenja ($\chi^2=6,52$, p=0,038).

Zaključak: JIA pacijenti koji su nosioci TNF- α -308 AA genotipa i VDR ff genotipa imaju manju verovatnoću za postizanje maksimalnog terapijskog odgovora čak i uz primenu biološke terapije.

P 04

TROMESEČNO LEČENJE VISOKIM DOZAMA ALFAKALCIDOLA ILI PREDNIZONOM: UTICAJ NA AKTIVNOST BOLESTI I KOŠTANI PROMET KOD BOLESNICA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Katarina Simić Pašalić¹, Katarina Gošić¹, Anđela Gavrilović³, Nemanja Damjanov^{1,2}, Jelena Vojinović⁴

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

³Klinički centar "Zvezdara", Beograd, ⁴Klinički centar Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je faktor rizika za osteoporozu (OP) i prelome kod oba pola. Alfakalcidol (analog vitamina D - 1 α D3) sprečava gubitak kosti i poboljšava mineralnu gustinu kosti u postmenopauznoj i glikokortikoidima indukovanoj OP, a ispoljava i anti-inflamatornu aktivnost.

Cilj: Proceniti promene aktivnosti bolesti i koštanog prometa kod bolesnica sa aktivnim RA, nakon tromesečnog lečenja alfaalcidolom ili prednizonom.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 46 postmenopauznih žena sa aktivnim RA (DAS28>3,2) na stabilnoj najvišoj podnošljivoj dozi metotreksata (MTX) tokom tri meseca pre uključivanja u studiju. Nijedna nije imala OP ili glikokortikoide (GK) u terapiji na uključenju u studiju. Pet bolesnica je imalo prelom kosti u prošlosti. Nijedan drugi faktor rizika za OP nije bio prisutan. Bolesnice su nasumično raspoređene u jednu od četiri terapijske grupe tokom 3 meseca: 1 α D3 1 μ g (11/46), 2 μ g 1 α D3 (12/46) i 1 α D3 (11/46) 3 μ g dnevno ili prednizon 20 mg dnevno, tokom prvog meseca, a 10 mg potom (12/46), uz MTX. Studija je odobrena od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva i Etičkog odbora Instituta za reumatologiju. Na početku i na kraju perioda lečenja su prikupljeni podaci o aktivnosti bolesti (DAS28 zbir), određeni serumski nivoi biohemijskih markera koštanog metabolizma (BMKM), karboksi terminalnog telopeptida kolagena tip I(sCTX) - razgradnja kosti i osteokalcina (OCN) - izgradnja kosti, ECLIA-Roche dijagnostika

Rezultati: Prosečna starost bolesnica je bila $54,8 \pm 12,03$ godina, trajanje bolesti $7,6 \pm 6,85$ godina i doza metotreksata $15 \pm 3,31$ mg nedeljno. Prosečna aktivnost RA, tj DAS28 zbir je bio $5,29 \pm 0,914$, a serumski nivo 25OHD3 je bio $30,18 \pm 12,468$ ng / ml, serumski sCTX $780 \pm 402,7$ pg / mL, a OCN $19,1 \pm 8,78$ ng / ml. Nakon završetka perioda lečenja, našli smo veoma značajno smanjenje aktivnost bolesti u sve četiri terapijske grupe ($p < 0,01$). U grupi lečenih alfakalcidolom, OCN se povećao, ali ne značajno. Bez obzira na dozu alfakalcidola, sCTX je statistički značajno snižen (srednja promena u sve tri grupe je 32-40%, $p < 0,05$), nasuprot rezultatima dobijenim u grupi lečenih prednizonom, gde je nađeno povećanje sCTX i sniženje OCN, bez statističke značajnosti. Serumski nivo 25(OH)D3 kod lečenih prednizonom je statistički značajno snižen ($p < 0,01$) na kraju studije. Urinarni kalcijum se značajno povećao tokom lečenja $1\alpha D3$, ali varijacije su bile u okviru referentnih vrednosti.

Zaključci: Tri meseca lečenja prednizonom ili visokim dozama alfakalcidola kod postmenopausalnih žena sa aktivnim RA, dovelo je do smanjenja aktivnosti bolesti, a kod lečenih alfakalcidolom i do značajnog smanjenja koštanog prometa, procenjeno BMKM, uz dobar sigurnosni profil.

P 05.

PREVALENCIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA U EVROPI: STUDIJA EULAR-A

Mirjana Zlatković-Švenda¹, A. Saraux², T. Tuncer³, J. Dadoniene⁴, D. Miltiniene⁴, E. Gilgi³, R. Stojanović¹, F. Guillemain⁵

¹Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

²Rheumatology, CHU Brest, and UMR1227, Lymphocytes B et Autoimmunité, Université de Brest, LabEx IGO, Brest, France

³Department of Physical Medicine & Rehabilitation and Rheumatology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

⁴State Research Institute for Innovative Medicine, Vilnius, Lithuania and Centre of Rheumatology at Vilnius University, Vilnius, Lithuania

⁵Inserm CIC-EC 1433, Nancy University Hospital, and Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France

Uvod: U Evropi su do sada prikazane različite studije prevalencije reumatoidnog artritisa (RA) sa različitim metodološkim pristupima, što ih čini međusobno neuporedivim (1,2). Jedinствена studija određivanja prevalencije RA, sa identičnim načinom formiranja uzorka, potvrdom dijagnoze bolesti i interpretacijom rezultata sprovedena je u zemljama Evrope da bi se otkrile razlike u prevalenciji RA koje nisu pod metodološkim uticajem.

Cilj: odrediti prevalenciju RA u Srbiji, Francuskoj, Litvaniji i Turskoj koristeći jedinstvenu metodologiju, standardizovati rezultate u odnosu na Standardnu Populaciju Evrope putem direktnog metoda standardizacije.

Metode: studiju čine faza detekcije i faza konfirmacije. U fazi detekcije, jedinstven telefonski Upitnik koji sadrži znake, simptome, dijagnozu dobijenu od bolesnika i klasifikacione kriterijume za RA (ACR 1987), prethodno preveden i validiran za svaku od zemalja učesnica (3,4,5,6), sproveden je na reprezentativnom uzorku stanovništva navedenih zemalja. Odabrana su 4 grada u Srbiji (Beograd, Čačak, Užice i Kruševac), 7 oblasti sa 20 okruga u Francuskoj (Bretagne-Ouest, Bretagne-Est, Nord-Picardie, Midi-Pyrénées, Provence-Co[^]te d'Azur, Lorraine, Rho[^]nes-Alpes), dva grada

u Litvaniji - Vilnius i Kaunas i 7 geografskih oblasti sa 25 administrativnih provincija u Turskoj (oblast Egeja, Marmaras, Mediteranska oblast, Crno More, centralni, istočni i jugoistočni region). Dijagnoze su potvrđene od strane reumatologa u fazi konfirmacije. Rezultati su standardizovani prema starosti i polu u odnosu na Evropsku Standardnu Populaciju, EU-27+EFTA za 2010 godinu.

Rezultati: Telefonski Upitnik je sproveden na 32.002 osobe: 15.219 u Francuskoj (4), 6.558 u Litvaniji (6) i 6.213 u Srbiji (2), sa odzivom od 64.7%, 64.7% i 63.3%. U Turskoj je Upitnik sproveden u direktnom kontaktu sa 4.012 osoba. Dijagnoza RA je potvrđena za 23 osobe u Srbiji (82.6% žena), 32 osobe u Francuskoj (93.7% žena), 25 u Turskoj (92.0% žena) i 39 u Litvaniji (100.0% žena). Prevalencija RA, standardizovana prema starosti i polu u odnosu na populaciju Evrope, data je u Tabeli 1.

Zaključak: Standardizovana prevalencija RA u Srbiji u skladu je sa Francuskom, ali je niža nego u Turskoj i Litvaniji. Standardizovana prevalencija RA za muškarce slična je u ispitivanim zemljama i kreće se od 0,13% do 0,19%. Standardizovana prevalencija RA za žene bitno je različita, što uzrokuje različitost sveukupne prevalencije RA u Evropi, koja se kreće od 0,29% u Francuskoj do 0,57% u Turskoj. Jedinstvenim metodom istraživanja otkrivena je heterogenost prevalencije RA kod žena u Evropi.

Izjava zahvalnosti: Studija je potpomognuta EULAR-ovom nagradom i sprovedena pod pokroviteljstvom EULAR Standing Committee of Epidemiology and Health Service Research (SCEHSR).

Tabela 1. Prevalencija RA za starije od 18 godina [% (95% CI)] u Srbiji, Francuskoj, Litvaniji i Turskoj standardizovana prema starosti i polu u odnosu na populaciju Evrope*

	Muškarci	Žene	Svi
SRBIJA	0.19 (0.00-0.38)	0.52 (0.27-0.76)	0.35 (0.18-0.53)
FRANCUSKA	0.15 (0.02-0.29)	0.42 (0.26-0.58)	0.29 (0.17-0.40)
LITVANIJA	0.00 (0.00-0.00)	1.01 (0.68-1.34)	0.50 (0.38-0.63)
TURSKA	0.13 (0.00-0.31)	1.02 (0.59-1.45)	0.57 (0.31-0.84)

*NAPOMENA: prevalencije su u sličnom opsegu ukoliko se njihovi intervali poverenja poklapaju

Literatura:

1. Stojanović R, Vlajinac H, Palić-Obradović D, Janošević S, Adanja B. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade, Yugoslavia. Br J Rheumatol. 1998;37:729–32.
2. Zlatković-Švenda M, Stojanović R, Šipetić-Grujičić S, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia, Rheumatol Int 2014;34(5):649–58.
3. Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, et al. Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. Ann Rheum Dis 2003;62:957–63.
4. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64:1427–30.
5. Zlatković-Švenda M, Stojanović R, Milenković M, et al. Adaptation and validation of a telephone questionnaire – Serbian version for case detection of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis (multicentric Eular study). Clin Exp Rheumatol. 2007;25:75–84.
6. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A et al. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania. Scand J Rheumatol 2008;37:113–9.

P 06.

**INCIDENCA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM
U 4 OPŠTINE MAČVANSKOG REGIONA**

*Aleksandar Jovanovski, Milena Mijailović-Ivković, Zorica Krivokuća-Lekić
Opšta bolnica "Dr Laza K.Lazarević" Šabac*

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je najčešće zapaljenjsko, reumatsko oboljenje u svetu. Prevalenca oboljenja je relativno dobro poznata (0,6 % populacije), ali do sada incidenca RA u našoj zemlji nije dovoljno ispitana.

Cilj rada: Odrediti incidencu RA i morbiditet po serološkom nalazu RF, polu i godinama života u 4 opštine Mačvanskog regiona.

Materijal i metode: Učinjena je populaciona studija novootkrivenih bolesnika sa dijagnozom RA, koji se leče u reumatološkoj ambulanti službe za interne bolesti Opšte bolnice Šabac i kojoj gravitira stanovništvo opština Šabac, Bogatić, Vladimirci i Koceljeva (Fond ZZ Šabac). Korišćena je zvanična kartoteka ambulante, a parametri su obrađeni metodama demografske statističke analize.

Rezultati: U reumatološkoj ambulanti Službe za interne bolesti Opšte bolnice u Šapcu, od 01.01.2011. god. do 01.06.2017. god. postavljena je prva dijagnoza RA (novootkriveni bolesnici) kod ukupno 192 osobe, ili prosečno oko 31 (30,82) bolesnika po godini. Seropozitivnih (RF +) bolesnika je bilo 151 (78,65%), a seronegativnih (RF -) 41 (21,35%). Bolesnika muškog pola je bilo 47, prosečne starosti 42 +/- 5,40 godina, a žena 145, prosečne starosti 35 +/- 4,22 godina. Odnos po polu (ž:m) je 3,085:1. U odnosu na godine života kada je bolest dijagnostikovana rezultati su sledeći: od 16.-20. god. života 4 bolesnika, muškaraca 1, a žena 3; od 21.-30. god. života 26 bolesnika, muškaraca 7, a žena 19; od 31.-40.god. života 91 bolesnik, muškaraca 22, a žena 69; od 41.-50. god. života 49 bolesnika, muškaraca 9 i 40 žene; od 51.-60.god. života 10 bolesnika, 4 muškaraca i 6 žena i preko 61 godine života 12 bolesnika, muškaraca 4 i žena 8. Najčešća pojava oboljenja je bilo u četvrtoj deceniji, kod oba pola. Prema podacima iz 2016. godine 4 ispitivane opštine su imale ukupno 184.429 stanovnika, pa je incidenca -16,71 novootkrivenih po godini na 100.000 stanovnika.

Zaključak: Incidenca pojave RA u populaciji Evropskih država se značajno razlikuje, jer još nisu standardizovani nalazi za tražene parametre, pa se rezultati kreću od 8,34 (Španija) do 35,78 (Finska-Savolainen et al 2003), tako da naš dobijeni nalaz predstavlja samo jedan mali pokušaj da se dođe do što ispravnijeg rezultata, a na čemu dalje treba raditi.

P 07.

**EFIKASNOST PRIMENE TNF α INHIBITORA
U LEČENJU STARIJIH BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

Jovana Cvetković¹, Jovan Nedović^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}

¹*Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"*

²*Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je najčešća hronična zapaljenjska bolest zglobova u odraslih i njegova incidenca raste sa godinama života. Primena biološke terapije u lečenju RA je popravila kontrolu aktivnosti bolesti i pozitivno uticala na kvalitet i na dužinu života ovih bolesnika. Iako je primena biološke terapije kod starijih limitirana mnogobrojnim komorbiditetima, ipak ova populacija nesme biti izuzeta u lečenju ovim lekovima.

Cilj: Cilj je bio ispitivanje efikasnosti primene TNF α inhibitora kod bolesnika sa RA starijih od 60 godina života u odnosu na one mlađe od 60 godina.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 37 bolesnika sa RA (28 žena i 9 muškaraca) koji se leče u Institutu „Niška Banja“, i to 14 bolesnika na terapiji Etanerceptom, 15 Adalimumabom i 8 Golimumabom. Podeljeni su u dve grupe. U prvoj grupi su bili pacijenti starosti do 60 godina, njih 21 (56,8%), a u drugoj grupi stariji od 60 godina, njih 16 (43,2%). Prosečna starost cele populacije je bila 54,37 \pm 11,27 godina, među kojima najmlađi ispitanik ima 29, a najstariji 74 godine. Prosečna starost bolesnika u starijoj grupi bila je 64,25 \pm 4,06 godine, a u mlađoj grupi 45,13 \pm 8,88 godina. Ispitivan je klinički odgovor bolesnika, pre početka primene biološke terapije i u trenutku preseka. Klinički odgovor procenjivan je: brojem otečenih i brojem palpatorno osetljivih zglobova (PO), kao i primenom kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti (DAS28Se, CDAI), vizuelne analogne skale bola bolesnika (VAS) i upitnika za procenu fizičke funkcije bolesnika (HAQ score). Za testiranje statističke značajnosti razlike prosečnih vrednosti korišćen je Studentov t test.

Rezultati: Prosečno trajanje bolesti je bilo 13,86 \pm 8,35 godina, gde je najkraće trajanje bolesti 2 godine, a najduže 33 godine. Prosečno trajanje primene biološke terapije je bilo 4,33 \pm 2,53 godina u starijoj grupi i 3,14 \pm 1,96 godina u mlađoj grupi.

U Tabeli 1. su prikazane srednje vrednosti DAS28Se, CDAI, VAS i HAQ skorova, broja PO i broja otečenih zglobova pre početka primene TNF α inhibitora i u trenutku preseka po starosnim grupama. Nijedan od parametara aktivnosti bolesti se nije razlikovao među starosnim grupama. U obe grupe svi parametri aktivnosti bolesti su bili značajno bolji nakon lečenja TNF α inhibitorima ($P < 0.001$).

Tabela 1. Prosečne vrednosti parametara aktivnosti bolesti

	≤ 60 godina $\bar{x} \pm SD$	> 60 godina $\bar{x} \pm SD$	Z	P
DAS 28 Se pre	6,27 \pm 0,86	6,64 \pm 1,00	1,119	0,263
DAS 28 Se posle	3,43 \pm 0,95	3,43 \pm 0,84	0,015	0,988
CDAI pre	37,57 \pm 10,07	40,97 \pm 12,53	0,876	0,381
CDAI posle	7,50 \pm 3,18	9,48 \pm 9,47	0,679	0,497
VAS pre	74,63 \pm 10,34	71,23 \pm 15,12	0,464	0,634
VAS posle	23,81 \pm 11,51	24,90 \pm 18,13	0,373	0,709
HAQ pre	1,36 \pm 0,44	1,343 \pm 0,71	0,218	0,827
HAQ posle	0,78 \pm 0,45	0,74 \pm 0,69	0,450	0,653
Broj ot. zgl. pre	7,75 \pm 5,09	8,81 \pm 5,23	0,805	0,421
Broj ot. zgl. posle	1,25 \pm 1,06	1,24 \pm 1,89	0,950	0,342
Broj PO pre	14,81 \pm 5,37	14,24 \pm 7,22	0,507	0,612
Broj PO posle	2,19 \pm 1,94	2,61 \pm 3,21	0,094	0,925

Zaključak: Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru između grupe starijih i mlađih bolesnika. Stariju populaciju bolesnika ne treba „diskriminisati“ po pitanju primene TNF α inhibitora, samo na osnovu godina života, već jedino u kontekstu prisustva komorbiditeta koja bi pacijenta izložila visokom riziku.

P 08.

ARTHRITIS RHEUMATOIDES SEROPOSITIVA

Veroslava Pajić

Dom zdravlja, Lučani

Uvod: Reumatoidni artritis je hronična, inflamacijska i sistemska bolest. Glavna klinička manifestacija je prisustvo poliartikularnog, perzistentnog, simetričnog i progresivnog sinovitisisa koji tokom vremena dovodi do ireverzibilnih anatomskih oštećenja diartrotičnih zglobova, nastanka deformacija, a ređe ankiloza zglobova i teškog invaliditeta bolesnika.

Cilj: Prikazati pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa.

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

Rezultati rada: Pacijentkinja stara 51 godinu javila se reumatologu zbog bolova i oticanja pojedinih sitnih zglobova šaka, jutarnje ukočenosti koja je trajala duže od jednog sata, bolova u ramenima, laktovima, kolenima i stopalima.

Lična anamneza: Negira alergiju na hranu i lekove. Svesna, orjentisana, afebrilana, eupnoičana. Koža i sluznice normalno prebojene. Grudni koš cilindričan, respiratorno pokretan. Auskultatorno na plućima normalan disajni šum. Srčana radnja ritmična, tonovi jasni, šumova nema. TA-130/80mmhg, EKG-sinusni ritam, frekvence 100/min, bifazni T talas, V2-V6.

Reumatološki status: Diskretan bolni otok MCP 2,3 obostrano, palpatorna osetljivost većine sitnih zglobova šaka, laktova, desnog ramena, otok u predelu oba ručna zgloba. Diskretan otok oba kolena, ograničena ekstenzija i rotacija u C kičmi, diskretna scolioza torakalne kičme, Lazarević negativan obostrano.

Laboratorijske analize: Se-44; CRP-11; Le-6.7; Er-4,26; Hgb-106; Tr-246; glikemija-4,42; urea-5,21; kreatinin 86; ALP-33, AST-27; ALT-17; mokraćna kiselina-224; bilirubin-85.

Urin- u granicama normale; RF+74; Anti CCP At+520,25.

Rtg šaka-degenerativne promene u DIP i IF palaca. Rtg stopala- ne vide se patološke promene.

Eho šaka-Osrednja količina sadržaja hipoehogenog izgleda u zglobnom prostoru RC desno uz manju proliferaciju sinovijske membrane i Doppler signal I-II stepena manje izraženo u delu RC levo uz Doppler signal I stepena bez nalaza zglobnih erozija. Dimenzije medijalnog nerva obostrano više desno prosečno iznad referentnih vrednosti.

Započeto je lečenje sa 10 mg Metotreksata nedeljno, dan nakon Metotreksata Folan 5 mg 1 dnevno, Aflamil 100 mg 2x1, Paracetamol 500 mg do 4x1, Omeprrol capsule 20 mg 1 ujutru.

Zaključak: Zaključeno je da se radi o seropozitivnom reumatoidnom artritisu na osnovu postojanja artritisa malih zglobova šaka, kolena, ubrzane sedimentacije eritrocita, pozitivnog RF i visoko pozitivnih Anti CCP At.

P 09.

STILOVA BOLEST U ODRASLIH U PRISUSTVU POZITIVNIH ANTINUKLEARNIH ANTITELA - prikaz bolesnika

Ksenija Božić, Bojana Knežević, Dušan Stefanović

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Stilova bolest u odraslih (SBO) je retko reumatološko zapaljensko oboljenje nepoznate etiologije. Odlikuje se klasičnim trijasom svakodnevne "spiking" temperature, artritismom i makulopapuloznom ospom. Tipični laboratorijski nalazi u ovoj bolesti su: leukocitoza sa neutrofilijom,

povišeni serumski pokazatelji upale, hiperferitinemija, uz negativan reumatoidni faktor (RF) i antinuklearna antitela (ANA). Takođe, mogu biti povišeni enzimi jetre.

Cilj rada: je prikaz bolesnice kod koje je dijagnostikovana Stilova bolest u odraslih uz prisustvo pozitivnih antinuklearnih antitela.

Materijal i metode: 19-godišnja bolesnica je primljena u našu kliniku zbog febrilnosti nejasne etiologije koja je trajala dva meseca. Bolest se manifestovala svakodnevnom febrilnošću $> 39^{\circ}\text{C}$ i gušoboljom, a ubrzo i poliartralgijama sa znacima artritisa oba ručna i kolena zgloba, mialgijama u natkolenicama. U početku bolesti je imala i makulopapuloznu ospu sa volarne strane ručja i podlaktica. Prethodnim ispitivanjima nije bilo dokaza infektivnog niti primarnog hematološkog oboljenja (uključujući biopsiju kosne srži). Inicijalna terapija antibioticima i NSAIL nije bila efikasna. Dan pred prijem su uvedene srednje doze glukokortikoida.

U laboratorijskim nalazima krvi je bila ubrzana SE 90 mm/h i C-reaktivni protein (CRP) 289 mg/l (normalna vrednost).

Rezultati: Naša bolesnica je imala tipičnu kliničku sliku SBO. Sa druge strane, ona je redak bolesnik zbog prisustva pozitivnih ANA, kao i pleuritisa, što nije uobičajan nalaz niti deo kriterijuma ove bolesti. Prema dostupnim literaturnim podacima pozitivna ANA se mogu naći kod manje od 10% bolesnika sa SBO, obično u malom titru i ne utiču na prognozu bolesti. Mali broj bolesnika može imati i pleuritis kao jednu od mutisistemskih odlika ove bolesti.

Zaključak: Kod bolesnika sa pozitivnim nalazom antinuklearnih antitela u malom i umereno povišenom titru ne isključuju dijagnozu i ne utiče na tok Stilove bolesti u odraslih.

P 10.

POREĐENJE ISHODA LEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA ETANERCEPTOM U ODNOSU NA KONCENTRACIJU LEKA I NIVOVA ANTITELA NA LEK

Sladana Živojinović¹, Mirjana Šefik Bukilica^{1,2} i Nemanja Damjanov^{1,2}

¹*Institut za reumatologiju, Beograd*

²*Medicinski fakultet, Univerzitet Beograd*

Uvod: Dobro je poznato da blokada TNF α značajno smanjuje aktivnost bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Međutim, najmanje jedna trećina bolesnika koji primaju Etanercept ili ne reaguje na tretman ili vremenom gubi početni dobar odgovor. Nedavna istraživanja ukazuju na to da nedostatak kliničkog odgovora može biti povezan sa smanjenjem serumskog nivoa leka ili sa pojavom antitela na lek.

Cilj rada: Da odredimo da li klinički ishod (dobar EULAR odgovor na th) je povezan sa koncentracijom leka i detekcijom antitela. Da ispitamo povezanost koncentracije leka i pojedinih biomarkera (prognostičkih faktora) kod bolesnika sa RA, lečenih Etanerceptom.

Metode i bolesnici: U ispitivanje je uključeno 58 bolesnika sa RA, koji su lečeni Etanerceptom i Methotrexatom u Institutu za reumatologiju. Aktivnost bolesti procenjivana je skorom DAS28 pre uvođenja Etanarcepta i nakon 6 meseci kombinovane terapije. Klinički odgovor je procenjivan na osnovu „European League Rheumatism“ (EULAR) kriterijuma za efekat terapije. Serumski nivo Etanercepta meren je pomoću „sandwich ELISA“ testa baziranom na sposobnosti Etanercepta da vezuje TNF. Antitela na Etanercept merena su pomoću „bridging ELISA“ (Promonitor).

Rezultati: Studijsku populaciju je činilo 47 žena i 11 muškaraca sa RA, prosečne životne dobi 52.1 ± 11.2 godina (22-87). Dužina trajanja RA je prosečno iznosila 13.2 ± 8.2 godina (2-24).

Pre uvođenja Etanercepta prosečna vrednost DAS28-_{SE} je bila 6.1 ± 1.0 . Nakon 6 meseci primene Etanercepta 20 (34.5%) bolesnika je bilo u remisiji, 20 (34.5%) je imalo nisku aktivnost bolesti i 18 (31%) je imalo umerenu aktivnost bolesti. Serumski nivo Etanercepta je bio značajno viši u grupi bolesnika koji su zadovoljili kriterijum remisije u poređenju sa bolesnicima koji su imali umerenu aktivnost bolesti ($p=0.05$). Na osnovu EULAR kriterijuma za dobar odgovor na terapiju bolesnici su bili podeljeni u dve grupe: „responderi“ (52 bolesnika, 89.7%) i „nonresponderi“ (6 bolesnika, 10.3%). Srednja vrednost serumskog nivoa Etanercepta kod svih bolesnika iznosila je 3.937mcg/ml. Nije bilo statistički značajne razlike u serumskom nivou Etanercepta između „respondera“ i „nonrespondera“ ($p=0.41$). Zatim, mi smo podelili bolesnike u kvartile prema serumskom nivou Etanercepta. Procenat bolesnika koji su imali dobar odgovor na terapiju (prema EULAR kriterijumima) je bio značajno viši u grupi bolesnika koji su imali najviše vrednosti serumskog nivoa Etanercepta u odnosu na grupu bolesnika sa najnižim vrednostima Etanercepta u serumu ($p<0.05$). Antitela na Etanercept nisu nađena ni kod jednog ispitanika (0/58).

Zaključak: EULAR non-responderi su imali niže koncentracije leka u odnosu na respondere, ali bez statističke značajnosti. Više koncentracije leka su bile udružene sa dobrim odgovorom na terapiju. Nisu detektovana antitela na etanercept ni kod jednog bolesnika.

P 11.

ZNAČAJ MRI U RANOM OTKRIVANJU ARTRITISA

Vesna Ristanović, Nataša Gagović, Danijela Porubović
Opšta bolnica Užice, Zdravstveni centar Užice

Uvod: Magnetna rezonanca, uz ultrasonografiju, pruža dodatnu mogućnost otkrivanja promena u mekim tkivima, poput sinovitisa, tendosinovitisa i efuzija, kao i veću senzitivnost u otkrivanju koštanih abnormalnosti. Studije su pokazale da je senzitivnija od kliničkog pregleda i radiografije u otkrivanju inflamacije sinovije i destruktivnih promena zglobova u ranom RA. Uočavaju se sinovitis, koštani edem i koštane erozije kao presdskazači progresije u ranom RA, naročito kada su radiološki snimci uredni.

Cilj rada: Da se pokaže važnost ranog otkrivanja RA kao i ranih promena na zglobovima i kostima radi blagovremenog uvođenja BML u cilju sprečavanja razvoja erozije i održavanja funkcije zgloba

Materijal i metode: Bolesnica sa artritismom MCP III desno, PIP II desne šake koji traje duže od 6 nedelja, radiološki nisu uočene promene, laboratorijski rezultati uredni, SE 10%, CRP 1,76, LATEX RF pozitivni u titru 64UI/ml, anti CCP At >500Ui/ml.

MRI 1,5 Tesla, urađeni PDFS aksijalni, T1/PDFS/T2 sagitalni i T1/T2/STIR/PDFS koronalni tomogrami desne šake.

Rezultati: Desno u III MCP zglobu vidi se veći intrartikularni izliv, sa difuznom, izraženom proliferacijom sinovije i mR znacima aktivnog sinovitisa. Glavica III metakarpalne kosti je difuzno edematozne koštane strukture sa formiranom cistom prečnika 3,5 mm sa radijalne strane. Zglobni prostor je diskretno sužen, bez znakova za luksaciju i subluksaciju.

Zaključak: Zahvaljujući navedenoj metodi blagovremeno uočen početak artritisa, ispunjeni dijagnostički kriterijuma za RA, uveden BML (dvojnja terapija uz dalje praćenje), u cilju saniranja sinovitisa i onemogućavanja širenja procesa na ostalim zglobovima i pojavu koštanih erozije koje vode disfunkciji zgloba, i sprečavanju invalidnosti.

P. 12

EFIKASNOST TOCILIZUMABA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM -UTICAJ NA RAZLIČITE ASPEKTE KVALITETA ŽIVOTA

*Bojana Stamenković^{1,2}, Sarina Mamula Mašić³, Tatjana Ilić^{4,5}, Biljana Erdeljan⁶,
Sonja Stojanović^{1,2} i Nemanja Damjanov^{7,8}*

¹Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; ³Roche d.o.o.; ⁴Klinički centar Vojvodine; ⁵Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; ⁶Specijalna bolnica za reumatske bolesti „Novi Sad“; ⁷Institut za reumatologiju, Beograd; ⁸Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Kvalitet života zavisi od uticaja bolesti i zdravlja na blagostanje pojedinca. Dobro je poznato da oboleli od reumatoidnog artritisa (RA) imaju značajno lošiji kvalitet života, uglavnom zbog bolova, poremećaja fizičke funkcije i zamora. Iz tog razloga je kvalitet života prepoznat kao važan parametar ishoda u proceni efikasnosti određene terapije.

Cilj rada: Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo uticaj tocilizumaba na različite aspekte kvaliteta života kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u svakodnevnom okruženju.

Bolesnici i metod: Multicentrična, otvorena, nekontrolisana, longitudinalna “single arm” studija (ACROSS-ML28314) je urađena u periodu od jula 2012. do septembra 2015. godine u pet nacionalnih referentnih centara za lečenje bolesnika sa reumatoidnim artritisom biološkom terapijom. Kriterijumi za uključanje bili su: starost \geq 18 godina, umeren do težak aktivni reumatoidni artritis, neadekvatan klinički odgovor na prethodnu upotrebu ili konvencionalnih sintetskih (sBML) ili bioloških lekova koji menjaju tok bolesti (bBML). Svi bolesnici potpisali su saglasnost za učešće u istraživanju. Bolesnici su lečeni tocilizumabom (TCZ) u dozi od 8mg/kg svake 4. nedelje tokom perioda od šest meseci (sa ili bez sBML). Uticaj TCZ na kvalitet života procenjen je kroz analizu različitih parametara koji označavaju različite aspekte kvaliteta života: globalna procena aktivnosti bolesti od strane bolesnika (PGA), indeks funkcijske nesposobnosti (Health Assessment Questionnaire Disability Index-HAQ DI), vizuelna analogna skala (VAS) zamora, VAS bola i jutarnja ukočenost. Promene u rezultatima ispitivanih parametara procenjene su korišćenjem Friedman Wilcoxon testa. Razlike između podgrupa (sa TCZ u monoterapiji (MG) u odnosu na kombinovanu terapijsku grupu (KG)) su procenjene Mann-Whitney testom.

Rezultati: Statistički značajno smanjenje vrednosti svih ispitivanih parametara kvaliteta života (ukazujući na poboljšanje kvaliteta života i/ili smanjenje simptoma bolesti) bilo je prisutno već nakon četiri nedelje lečenja uz tendenciju daljeg poboljšanja do kraja praćenja bolesnika u obe podgrupe (MG i KG), bez bitnih razlika u vremenskim intervalima praćenja. Srednja vrednost PGA bila je značajno niža na kraju istraživanja kod MG grupe sa RA : 57,5 (opseg: 20-80) do 14 (opseg: 0-30), $p < 0,01$, kao i kod KG: 66 (opseg: 0-100) na početku do 15 (opseg: 0-80) na kraju studije, $p < 0,001$. Sniženje VAS zamora bilo je značajno u obe podgrupe - MG od 55,5 (opseg: 0-98) do 15 (opseg: 0-70), $p < 0,01$; KG od 50 (opseg: 20-80) do 11 (opseg: 0-30), $p < 0,001$. Sniženje VAS bola bilo je, takođe, značajno u obe podgrupe - od 69 (opseg: 11-100) do 20 (opseg: 0-80) u MG, $p < 0,01$ i od 53,5 (opseg: 20-80) do 20 (opseg: 0-30) u KG, $p < 0,001$. Trajanje jutarnje ukočenosti bilo je statistički značajno kraće nakon terapije u obe podgrupe: MG od 69 (opseg: 11-100) do 20 (opseg: 0-80), $p < 0,05$; KG od 53,5 (opseg: 20-80) do 20 (opseg: 0-30), $p < 0,001$. Značajno smanjenje funkcijske nesposobnosti nakon terapije nađeno je u obe podgrupe RA bolesnika: MG od 1.20 (opseg: 0-2.88) do 0.43 (opseg: 0-2.13), $p < 0,05$; KG od 1.51 (raspon: 0.4 -2.638) do 0,43 (opseg: 0,1-2,37), $p < 0,001$.

Zaključak: Tocilizumab, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji sa sintetskim lekovima koji modifikuju tok bolesti, pokazao je brz, rani efekat i značajan uticaj na poboljšanje svih parametara koji odražavaju različite aspekte kvaliteta života kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom.

P 13.

**PRIMENA TOCILIZUMABA U LEČENJU
REUMATOIDNOG ARTRITISA - iskustvo jednog centra**

*Milica Popović, Tatjana Ilić, Biljana Milić, Dejan Ćelić, Lada Petrović, Igor Mitić
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, KC Vojvodine, Novi Sad
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu*

Uvod: Tocilizumab (Toc) je humanizovano monoklonsko antitelo koje blokira kako slobodne, tako i membranske receptore za Interleukin 6 (IL-6 R), smanjujući tako proinflamatorni efekat IL -6 i ulogu koju ima u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA).

Cilj rada: Cilj rada je ispitati efikasnost i bezbednost Toc u lečenju obolelih od RA na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine.

Materijal i metode: Retrospektivno smo analizirali podatke 26 bolesnica obolelih od RA, lečenih Toc u našem centru od 2013 do 2017. godine. Osim standardnih demografskih podataka, analizirali smo i podatke vezane za postavljanje dijagnoze RA, lečenje do uvođenja Toc, kao i dužinu lečenja Toc. Efikasnost Toc procenjivali smo merenjem aktivnost RA pomoću DAS 28 skora pre uvođenja Toc, pa nakon 6, 12, 24, 36 i 48 meseci. Bezbednost Toc ispitivali smo praćenjem vrednosti leukocita, trombocita, jetrinih enzima, pojavom infekcija i maligniteta.

Rezultati: Sve ispitanice su bile ženskog pola, a medijana starosti u vreme postavljanja dijagnoze RA je bila 41,5 godina. Medijana trajanja bolesti do uvođenja biološke terapije je bila 9 godina. Toc je bio prvi biološki lek kod 19 (73,8%) ispitanica, a kod 7 bolesnica, Toc je uključen nakon neadekvatnog odgovora na TNF inhibitore, odnosno anti CD 20 monoklonska antitela. Medijana primene Toc u našoj grupi bolesnica je bila 2 godine. Kod 9 bolesnica (34,6 %), zbog pojave različitih neželjenih događaja, nije primenjivan neki od konvencionalnih sintetskih lekova koji menjaju tok bolesti. Srednja vrednost DAS 28 skora pre uvođenja Toc je bila $5,5642 \pm 1,1294$, nakon šest meseci $2,4976 \pm 1,1750$, a nakon dvanaest meseci $2,074 \pm 0,1762$. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima DAS 28 pre i nakon 6 i 12 meseci od uvođenja Toc (na zahtev obustavila primenu leka nakon dve godine lečenja jer se subjektivno dobro osećala).

Zaključak: U našoj ispitivanoj grupi bolesnica, Toc se pokazao kao efikasan lek sa prihvatljivim bezbedonosnim profilom.

P 14.

**UČESTALOST NEŽELJENIH DOGAĐAJA TOKOM LEČENJA
TOCILIZUMABOM U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI
KOD BOLESNIKA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM U SRBIJI**

*Jovan Nedović¹, Sarina Mamula Mašić², Tatjana Ilić^{3,4}, Tanja Janković⁵,
Sonja Stojanović^{1,6}, Slađana Živojinović⁷ i Milan Petronijević⁸*

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

²Roche d.o.o.; ³Klinički centar Vojvodine; ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu;

⁵Specijalna bolnica za reumatske bolesti „Novi Sad“;

⁶Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; ⁷Institut za reumatologiju, Beograd;

⁸Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija Beograd

Uvod: Ishod lečenja bilo kojim lekom zavisi kako od efikasnosti, tako i od bezbednosti. Tocilizumab, monoklonsko antitelo koje inhibira receptor za interleukin-6, je poznat po svom brzom dejstvu i dokazanoj efikasnosti. Tokom dugotrajne primene ovog leka mogu se očekivati

neki neželjeni događaji, posebno infekcije. Zbog toga je evaluacija bezbednosnog profila ključna za ukupan uspeh lečenja.

Cilj rada: Cilj ovog rada je bio da utvrdi učestalost neželjenih događaja tokom lečenja tocilizumabom u realnim uslovima kod bolesnika sa umerenim do visoko aktivnim reumatoidnim artritisom (RA), koji su lečeni u Srbiji.

Materijal i metode: Sprovedena je multicentrična, otvorena, nekontrolisana, longitudinalna studija (ACROSS-ML28314) u pet referentnih ustanova u Srbiji od jula 2012. do septembra 2015. godine. Uključujući kriterijumi su bili: uzrast ≥ 18 godina, umereni i/ili srednje težak RA (DAS28 >3.2), nedovoljan terapijski odgovor na prethodno primenjene konvencionalne i/ili biološke lekove koji modifikuju tok bolesti kao i potpisan informisani pristanak bolesnika. Isključeni su bolesnici sa ranije prisustvom autoimunskom ili aktuelno prisustvom drugom inflamatornom bolešću. Bolesnici su lečeni tocilizumabom u dozi od 8 mg/kg svake četiri nedelje tokom perioda od 6 meseci. Tokom ovog perioda registrovana je učestalost neželjenih događaja (ND), ozbiljnih neželjenih događaja (OND) kao i učestalost potrebe za modifikacijom doze.

Rezultati: Od 80 bolesnika ukupno je 20 (25%) imalo barem jedan ND tokom studije, dok je ukupan broj ND bio 34. Od ukupnog broja ND, 15 (41,17%) koji su registrovani kod 11 bolesnika sa RA, je označeno kao uzročno povezano sa tocilizumabom. Većina ND bili su blagi ili umereno teški po intenzitetu i svi su se povukli do kraja studije. Najčešći ND su bili: snižen broj neutrofila (3 događaja), povišena aktivnost AST (3 događaja) i ALT (tri događaja). Registrovano je i četiri neželjena događaja, koji su procenjeni kao ozbiljni od strane istraživača (OND), kod troje bolesnika, i to: fraktura karlice, fraktura acetabuluma, bakterijski artritis i pneumonija. Od ova 4 OND samo je pneumonija označena kao uzročno povezana sa tocilizumabom. Ovaj bolesnik je povučen iz studije nakon 5 ciklusa tocilizumaba. Tokom studije nije bilo smrtnih ishoda. Kod 4 bolesnika (5%) bilo je potrebno modifikovati dozu leka zbog ND. Od ova 4 bolesnika 2 (50%) je vraćeno na inicijalnu dozu od 8 mg/kg.

Zaključak: Rezultati naše studije pokazuju dobar sigurnosni profil tocilizumaba kod bolesnika lečenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Srbiji, što je u saglasnosti sa, do sada objavljenim postmarketinškim podacima.

P 15.

ISPITIVANJE EFIKASNOSTI TOCILIZUMABA KOD PACIJENATA SA REUMATODINIM ARTRITISOM U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI

Slađana Živojinović¹, Sarina Mamula Mašić², Tatjana Ilić^{3,4}, Biljana Erdeljan⁵, Sonja Stojanović^{6,7}, Milan Petronijević⁸ i Nemanja Damjanov^{1,9}

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Roche d.o.o.; ³Klinički centar Vojvodine;

⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; ⁵Specijalna bolnica za reumatske bolesti „Novi Sad“; ⁶Klinika za reumatologiju, Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“;

⁷Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; ⁸Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija Beograd; ⁹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Promene u terapijskom pristupu bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), koje se beleže tokom poslednje decenije, značajno su doprinele poboljšanju kontrole ovog oboljenja. Međutim, iako postoji širok spektar potencijalnih terapijskih opcija u lečenju RA, primećeno je da je kod značajnog broja obolelih teško postići remisiju. Takođe, uočeno je da procena efikasnosti terapije RA u kliničkim randomizovanim studijama često odstupa od efikasnosti zabeležene u svakodnevnoj

kliničkoj praksi. Iz tog razloga se nametnula potreba ka sprovođenju istraživanja koja će ispitivati efikasnost terapijskih pristupa za bolesnike sa RA u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Cilj: Ispitivanje efikasnosti Tocilizumaba u kohorti bolesnika sa RA u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Metod: U vremenskom periodu od jula 2012. do septembra 2015. godine, multicentrična longitudinalna studija praćenja (ACROSS-ML28314) je sprovedena u 5 referentnih centara za lečenje RA na području Srbije. Kriterijumi za uključivanje bili su sledeći: uzrast ≥ 18 godina, umereni i/ili srednje težak RA (DAS28 >3.2) i pored prethodnog korišćenja konvencionalne i/ili biološke terapije za RA, informisani pristanak ispitanika za učešće u istraživanju. Prema studijskom protokolu svi bolesnici su primili 6 ciklusa Tocilizumaba u dozi 8mg/kg (jedan ciklus svake 4 nedelje) tokom perioda od 6 meseci, kao monoterapiju ili u kombinaciji sa konvencionalnom sintetskom terapijom. Efikasnost Tocilizumaba je tokom perioda praćenja procenjena na osnovu vrednosti DAS28 skora, CDAI (engl. *Clinical Disease Activity Index*), kao i terapijskog odgovora prema EULAR (engl. *European League Against Rheumatism*) i ACR (engl. *American College of Rheumatology*) kriterijumima. Značajnost promene navedenih indikatora težine bolesti procenjena je korišćenjem Fridmanovog ili Wilcoxonovog testa. Značajnost razlike u posmatranim podgrupama procenjena je na osnovu vrednosti Mann-Whitney testa.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 80 RA pacijenata od kojih je 79 (98,7%) primilo svih 6 ciklusa Tocilizumaba. Tocilizumab je primenjen kao monoterapija kod 13,7% bolesnika, dok je u kombinaciji sa jednim ili više konvencionalnih sintetskih lekova primenjen kod 86,3% ispitanika. Tokom šestomesečnog perioda praćenja zabeleženo je statistički visoko značajno ($p < 0,01$) smanjenje vrednosti DAS28 i CDAI bez statistički značajne razlike među grupama kod kojih je Tocilizumab primenjen kao monoterapija ili u kombinaciji. Na kraju studije, 44,4% RA bolesnika bilo je u remisiji (DAS28 <2.6), dok je njih 23,6% imalo nizak stepen aktivnosti RA. Analiza ACR odgovora je pokazala da je 90,3% ispitanika nakon 6 meseci imalo ACR20, 50,0% ACR50 i 40,3% ACR70. Takođe, nakon perioda praćenja dobar EULAR odgovor postignut je kod 62,1% ispitanika (kod 71,4% na monoterapiji i 62,3% na kombinovanoj terapiji).

Zaključak: Šestomesečna studija praćenja u realnim okolnostima je pokazala da Tocilizumab u uzorku bolesnika sa umerenim ili teškim oblikom RA pokazuje značajnu efikasnost u kontroli bolesti i povećava verovatnoću postizanja remisije.

P 16.

PARVO B19 INFEKCIJA-KORELACIJA

SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM - prikaz bolesnika

Silvija Stević-Carević, Branislava Glišić, Gorica Ristić,

Bojana Knežević, Ksenija Božić, Jelena Čeranić, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Kliničke manifestacije parvovirus B19 infekcije često su slične onima kod autoimunskih bolesti. Parvovirus B19 infekcija može uzrokovati ili pokrenuti artritis, izazvati određene oblike kolagenoza i autoimunske citopenije. Može biti pokretač proizvodnje brojnih autoantitela i citokina. Postoji teorija da može biti okidač u patogenezi sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i reumatoidnog artritisa (RA). Patogeneza autoimunskih bolesti, uključujući i SLE je multifaktorijalna, glavnu ulogu imaju faktori životne sredine, različiti virusi i bakterije kao i genetska komponenta.

Cilj rada: Prikaz dva bolesnika sa kliničkim manifestacijama sistemskog eritemskog lupusa indukovanim Parvo B19 infekcijom.

Rezultati: Obe naše pacijentkinje su bile žene, prosečne životne dobi 36 godina. Primljene su zbog artritisa i slivenih eritematoznih promena na koži potkolenica uz prethodnu pojavu gušobolje kod jedne bolesnice. Biohumoralno je kod obe registrovan pozitivan zapaljenski sindrom, normocitna anemija i kod jedne bolesnice leukolimfopenija dok je broj trombocita bio u normalnim granicama. Hipokomplementemija je registrovana kod obe bolesnice, dok su imunoglobulini bili u normalnim granicama. Analizom urina kod obe je registrovana patološka proteinurija (do 2,260 g/24h) uz nalaz eritrociturije u sedimentu urina i znake početne bubrežne slabosti, sa vrednostima kreatinina 101 umol/l, kod jedne od njih. Imunoserološke analize: RF, ANA, ANCA, anti DsDNA at su bile negativne a kod jedne su registrovana pozitivna anti La at. Serološki testovi za Hepatitis B i C virus, CMV, Epstein-Barr virus, HIV, Rubela su bili negativni. Elisa na Parvo B19 u IgM-u su bila pozitivna kod obe bolesnice. Ultrazvučnim pregledom abdomena kod jedne je opisana splenomegalija. Nalaz na bubrežima je bio normalan. Diferencijalno dijagnostički razmatran je SLE. Incijalno pre pristizanja virusoloških i imunoloških analiza započeta je terapija malim dozama glukokortikoida na koju dolazi do kompletne kliničke remisije, normalizacije hematoloških parametara i proteinurije. Terapija glukokortikoidima je obustavljena nakon dve nedelje. Nakon 6 nedelja obe pacijentkinje su bez simptoma, laboratorijske analize su sve bile u granicama referentnih vrednosti.

Zaključak: Naša dva slučaja kao i drugi slučajevi opisani u dostupnoj medicinskoj literaturi pokazuju da SLE i infekcija Parvo B19 mogu imati identične kliničke manifestacije. Uvidom u medicinsku literaturu sugerisano je da infekcija Parvo B19 virusom može pokrenuti mehanizme koji dovode do autoimunskog odgovora u obliku SLE-a. Međutim još uvek nema zvaničnih naučnih dokaza koji direktno povezuju ulogu Parvo B19 virusa sa autoimunošću.

P 17.

ANTI-C1Q ANTITELA KAO MARKER AKTIVNOG LUPUS NEFRITISA

Biljana Milić, Tatjana Ilić, Milica Popović, Dejan Ćelić, Igor Mitić

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

Uvod: Anti-C1q antitela se smatraju markerom aktivnosti sistemskog sritemskog lupusa i posebno bubrežne manifestacije bolesti.

Cilj rada: Utvrditi povezanost između titra anti-C1q antitela i aktivnog lupus nefritisa.

Materijal i metode: U ispitivanje je uključeno 97 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE), od kojih je 47 imalo biopsijom potvrđeni lupus nefritis, a 50 SLE bez bubrežne manifestacije. Aktivnost bolesti je određivana na osnovu SLEDAI indeksa aktivnosti. Titar anti-C1q antitela je određivan iz seruma bolesnika komercijalnim enzimskim imunoesejom. Vrednost preko 20 RU/ml je određena kao granica za pozitivan nalaz.

Rezultati: Pozitivan nalaz anti-C1q antitela je zabeležen kod 34/97 bolesnika (28,47%). Bolesnici sa nefritisom su u većem procentu imali pozitivan nalaz ovih antitela u odnosu na one bez nefritisa (44,68% prema 22%, $p=0,02$). Nije utvrđena značajna razlika između bolesnika sa aktivnim i neaktivnim lupus nefritisom u pogledu prisustva pozitivnog nalaza anti-C1q antitela. (48% prema 40%, $p=0,58$). Takođe, bolesnici sa bubrežnom manifestacijom SLE-a su imali viši titar ovih antitela u odnosu na one bez (41,12±49,93 prema 19,08±35,15, pom komplementa ($r=-0,43$, pt je utvrđena i sa 24h proteinurijom ($r=0,272$, pklirensa kreatinina. Analiza ROC krive je utvrdila slabu prediktivnu sposobnost anti-C1q antitela u raspoznavanju bolesnika sa lupus nefritisom u odnosu na one bez ove manifestacije SLE-a (AUC=0,65) (95%ci 0,52-0,77).

Zaključak: Na osnovu ispitivanja u našoj grupi bolesnika smo utvrdili da anti-C1q antitela u SLE-u mogu služiti kao marker bubrežne manifestacije i globalne aktivnosti bolesti, ali ne mogu specifično ukazati da se radi o aktivnom lupus nefritisu.

P 18.

ZAHVATANJE NERVNOG SISTEMA U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU

Aleksandar Arandžević¹, Branislava Glišić²

¹Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane, Beogradu,

²Klinika za reumatologiju Vojnomedicinske akademije, Beograd

Uvod: Poznato je da sistemski eritemski lupus (SEL) može zahvatiti bilo koji deo nervnog sistema. To za posledicu ima širok spektar neuropsihijatrijskih manifestacija. Nomenklaturom za neuropsihijatrijski sindrom u sistemskom eritemskom lupusu (NPSEL), predloženom od strane Američkog reumatološkog društva (ACR), obuhvaćeno je 19 različitih entiteta.

Cilj rada: Ispitati učestalost neuroloških manifestacija kod pacijenata obolelih od sistemskog eritemskog lupusa lečenih i kontrolisanih u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije.

Materijal i metode: Retrospektivnom analizom obuhvaćeno je 75 pacijenata koji su tokom 2015. godine lečeni i/ili kontrolisani u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije. Dijagnoza je kod svih pacijenata postavljena na osnovu ACR kriterijuma. Osnovni podaci o epidemiološkim karakteristikama, sprovedenoj terapiji, dijagnostičkim procedurama i rezultatima preuzete su iz medicinskih istorija. Kod obolelih od NPSEL u obzir su uzimane neurološke manifestacije koje su u okviru standardizovane nomenklature za neuropsihijatrijski sindrom u SEL predložene od strane Američkog reumatološkog društva.

Rezultati: Od ukupno 75 pacijenata kod 15 (20%) je došlo do ispoljavanja određenih neuroloških simptoma na osnovu kojih je moglo da se zaključi da se radi o neuropsihijatrijskom sindromu. Od širokog spektra neuroloških manifestacija u posmatranoj grupi najčešće su bile glavobolje kod 7 (47%), vrtoglavice kod 4 (27%) i parestezije u ekstremitetima kod 4 (27%) pacijenta. Kod 12 (80%) pacijenata sa NPSEL lečenje je sprovedeno „pulsnim“, dozama ciklofosfamida. Od toga kod 5 (33%) pacijenata je nastavljeno sa terapijom azatioprinom.

Zaključak: Ne postoje značajne demografske razlike između pacijenata sa neuropsihijatrijskim sindromom u sistemskom eritemskom lupusu i bez njega. Oslanjanjem na nove Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) kriterijume povećao bi se broj pacijenata sa NPSEL. U lečenju bolesnika sa manifestacijama NPSEL treba primeniti pulsne doze ciklofosfamida i azatioprin.

P 19.
OŠTEĆENJE ORGANA KOD BOLESNIKA
SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

*Valentina Živković^{1,2}, Branka Mitić^{1,3}, Tatjana Cvetković^{2,3}, Bojana Stamenković^{1,2},
Saša Milenković¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Jelena Jovanović¹, Ivana Aleksić¹*

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja" Niš,

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, ³Klinika za nefrologiju KC Niš

Uvod: Oštećenje organa kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) nastaje zbog same bolesti, primenjene terapije, prvenstveno kortikosteroidne i citostatske, kao i zbog pridruženih bolesti i komplikacija.

Cilj rada: Cilj ovog rada je bio ispitivanje stepena ireverzibilnih promena na organima kod obolelih od SLE korišćenjem SLICC/ACR Damage Index (SDI) i utvrđivanje korelacije oštećenja organa sa aktivnošću bolesti, kvalitetom života i intenzitetom zamora, kao i sa imunološkim parametrima- anti-dsDNA antitelima, anti-nukleozomskim, anti-C1q antitelima i MCP1 u serumu i urinu.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 83 bolesnika sa SLE (77 žena i 6 muškaraca) prosečne starosti 45,8±9,2 godine, prosečnog trajanja bolesti 10,6±7,9 godine, hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Instituta "Niška Banja", kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu revidiranih ACR kriterijuma iz 1997. god. Procena aktivnosti bolesti vršena je korišćenjem indeksa aktivnosti Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) i globalne ocene lekara. Step en oštećenja organa je procenjen korišćenjem SDI. Kvalitet života je procenjen na osnovu upitnika The Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36), a intenzitet zamora meren je pomoću Fatigue Severity Scale (FSS). Nivo antitela je određivan ELISA testom, a MCP1 u serumu i urinu "sandwich enzyme immunosorbent assay" metodom prema uputstvu proizvođača R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA.

Rezultati: Srednja vrednost indeksa oštećenja kod svih obolelih od SLE iznosila je 1,8±2,0 (mediana 1, min 0, max 9). 25 (30,1%) bolesnika nije imalo oštećenje organa (SDI=0), 21 (25,3%) bolesnika je imalo SDI=1, SDI=2 ili 3 su imala 20 bolesnika (24,1%), a 17 (20,5%) bolesnika je imalo SDI≥4. Od oštećenja organa najzastupljenije su bile neuropsihičke i muskuloskeletne promene, koje su bile prisutne kod 23 (27,7%) pacijenta. Kod 21 (25,3%) pacijenta su bile zastupljene kardiovaskularne promene, a oštećenje na očima kod 14 (16,9%) bolesnika. Renalne i plućne promene je imalo 13 (15,7%) bolesnika, kožne 3 (3,6%) bolesnika, a gastrointestinalne promene su registrovane kod 2 (2,4%) bolesnika. Malignitet je registrovan kod 5 (6,0%) bolesnika, a diabetes mellitus kod 2 (2,4%) bolesnika. Utvrđeno je postojanje statistički značajne pozitivne korelacije SDI sa starošću ($r=0,348$, $p=0,001$), trajanjem bolesti ($r=0,412$, $p<0,001$), SLEDAI ($r=0,359$, $p=0,001$), globalnom ocenom lekara ($r=0,357$, $p=0,001$) i zamorom ($r=0,296$, $p=0,007$), a negativna korelacija sa kvalitetom života ($r=-0,386$, $p<0,001$). Nije bilo korelacije SDI sa nivoom anti-ds DNA, anti-nukleozomskih, anti-C1q antitela, kao i sa nivoom MCP1 u serumu i urinu.

Zaključak: Kod obolelih od SLE najčešće su bile zastupljene muskuloskeletne, neuropsihičke i kardiovaskularne promene. Oštećenje organa je u korelaciji sa starošću i trajanjem bolesti, većom aktivnošću bolesti, lošijim kvalitetom života i intenzivnijim zamorom.

P 20.

**VEZA IZMEĐU PERFUZIONI SCINTIGRAFIJE ŠAKA
^{99m}Tc-PERTECHNETATOM I KAPILAROSKOPIJE
KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM - PILOT ISTRAŽIVANJE**

*Slavica Pavlov-Dolijanović¹, Nebojša Petrović², Nada Vujasinović Stupar¹,
Nemanja Damjanov¹, Goran Radunović¹, Dragana Šobić-Šaranović², Vera Artiko²,
Vladimir Žugić³, Dragan Babić⁴*

¹*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

²*Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

³*Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu;*

⁴*Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Cilj: pilot studije je bio da se ispita da li postoji korelacija između protoka i sadržaja krvi u šakama i prstima određenih perfuzionom scintigrafijom šaka ^{99m}Tc-pertechnetatom i morfoloških mikrovaskularnih abnormalnosti detektovanih kapilaroskopijom kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc).

Bolesnici i metod: Istraživanjem je obuhvaćeno 25 bolesnika sa SSc (11 sa limitiranom i 14 sa difuznom SSc), 18 bolesnika sa primarnim Raynaudovim fenomenom (PRP) i 10 zdravih ispitanika. Svim ispitanicima je urađena kapilaroskopija i scintigrafija šaka sa ^{99m}Tc-pertechnetatom. Kapilaroskopski nalaz je klasifikovan kao normalni i sklerodermni (“rani “, “aktivni”, i “ kasni”) tip. Scintigrafsko snimanje je obavljeno uz pomoć gama kamere. Urađena je dinamska scintigrafija prvog prolaza radiofarmaka kroz vaskulaturu šaka (protok krvi) i scintigrafija pula krvi, tj. statička scintigrafija 5 min posle ubrizgavanja radiofarmaka čime je određen pul, tj. ukupan volumen krvi u šakama. Kompjuterskim programom iz integrala arterijske faze prvog prolaza uz pomoć “aray formulas” automatski su računati indeksi protoka i pula koji su zatim preračunati u indeks prsti/šaka.

Rezultati: Bolesnici sa SSc imali su značajno niže vrednosti protoka, kao i pula krvi (0.43±0.21 tj. 0.36±0.07, redom), nego osobe sa PRP (0.45±0.18 tj. 0.42±0.06, redom) i zdravi ispitanici (0.58±0.19 tj. 0.44±0.06, redom), (p-vrednost 0.039 tj. 0.004, redom). Postepeno opadanje vrednosti protoka kao i pula krvi ustanovljeno je kod bolesnika sa SSc i progresivnim pogoršanjem kapilaroskopskog nalaza [“rani” (0.49±0.03 tj. 0.39±0.04, redom), “aktivni” (0.43±0.11 tj. 0.38±0.06, redom) i “kasni” (0.40±0.28 tj.0.36±0.08, redom), (p- vrednost 0.462 tj. 0.728, redom)], ali ove razlike nisu bile statistički značajne. Bolesnici sa difuznom SSc imali su niže prosečne vrednosti protoka krvi, ali bolji ukupan volumen krvi (0.42±0.26 tj. 0.37±0.07, redom) u poređenju sa bolesnicima sa limitiranom SSc (0.44±0.14 tj. 0.35±0.064, redom), ali i te razlike nisu bile statistički značajne (p=0.76 tj. p=0.53, redom). Nije bilo značajne korelacije između protoka, odnosno pula krvi i tipa SSc (limitirana ili difuzna) (r = -0.06, p = 0.77; r = 0.13, p = 0.54, redom), kao i tri mikroangiopatska kapilaroskopska nalaza (r = -0.253, p = 0.22; r = - 0.13, p = 0.54, redom).

Zaključak: Kapilaroskopija je odlična metoda proučavanja oblika kapilarnih petlji i osobina protoka krvi kroz kapilare. Perfuzionu scintigrafiju šaka ^{99m}Tc-pertechnetatom poboljšava ispitivanje mikrovaskularnih promena kod bolesnika sa SSc jer može vizualizovati i semikvantitativizovati protok i sadržaj (ukupan volumen) krvi u šakama i prstima. Ne postoji direktna veza između ove dve metode, ali jedna drugu dopunjuju u istraživanju vaskularnog oštećenja kod bolesnika sa SSc.

P 21.**AUTOIMUNI/INFLAMATORNI SINDROMI IZAZVANI SILIKONSKIM IMPLANTATIMA DOJKI - prikaz tri bolesnice***Slavica Pavlov-Dolijanović¹, Nada Vujsinović Stupar¹**¹Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Od 1962. godine, od kada su se pojavili u upotrebi silikonski implantati dojki su postali predmet internacionalnih debata. Shoenfeld i Agmon-Levin 2011.godine opisuju veoma interesantan sindrom koji su nazvali Autoimuni/inflamatorni sindrom izazvan adjuvansima (ASIA), pre svega vakcinama i silikonskim implantatima.

Mi opisujemo tri bolesnice sa silikonskim implantatima dojki kod kojih je došlo do razvoja autoimunskih fenomena i autoimunskih bolesti godinu, pet i četiri godine (redom) nakon ugradnje silikonskih implantata. Simptomi koje su bolesnice imale uključuju artralgijske, artritis, mialgije, poremećaji spavanja, pojava autoantitela, spontani abortusi, Raynaudov fenomen i razvoj sistemskih bolesti vezivnog tkiva (sistemska skleroza i nerazjašnjena sistemska bolest vezivnog tkiva). Kod jedne bolesnice silikonski implantati su izvađeni, ali nije došlo do poboljšanja stanja nakon vađenja implantata.

U zaključku, raniji izveštaji da su silikonski implantati dojki biološki relativno inertni danas se menja opisom ASIA sindroma.

P 22.**MULTIPLA NETRAUMATSKA OSTEONEKROZA KOLENA - prikaz slučaja***Milan Šljivić, Mirjana Karadžić, Jovana Cvetković**Institut "Niška Banja", Niš*

Uvod: Multipla netraumatska osteonekroza (MNON) je retka bolest, (ispod 3% učestalosti), sa mogućim razvojem značajnog stepena invaliditeta. Vidi se najčešće u trećoj dekadi života i zahvata najmanje tri lokacije (uglavnom proksimalni i distalni femur, tibija, talus i sl.). Etiologija je multifaktorijska, ali steroidna i alkoholom izazvana ON javlja se u 2/3 pacijenata. Javlja se kod SEL-a, nakon transplantacije organa i u sklopu hematoloških bolesti (često udružene sa hiperkoagulabilnošću).

Cilj rada: Brza progresija bolesti zavisi od 4 glavna faktora: delovanje na osteoprogenitorne ćelije koje dovode do adipogeneze, smanjenje angiogeneze, direktna supresija gena važnih za osteogenezu i umnožavanje stem ćelija kostne srži, uz razne genetske anomalije (Jesse Seamon 2012). Rana dijagnoza je važna da bi se sprečio a) kolaps kosti i b) oštećenje zgloba, i postavlja se radiološki odn. MRI pregledom. Mada terapijske strategije nisu još dobro definisane, lečenje se zasniva na konzervativnim (smanjenje telesne težine, lečenje bola) i ređe ortopedsko - hirurškim merama.

Materijal i metode: Pacijent P.D., ženskog pola, rođ. 1978 god. javila se lekaru maja 2015 godine, zbog tupih bolova i povremenih otoka u oba kolena, nakon dužih aktivnosti. Upućena reumatologu, koji juna 2015, pri pregledu, nalazi manji, neinflamatorni zglobni izliv uz palpatornu bolnu osetljivost (PBO) oba kompartmenta TF zglobova obostrano, kao i tibijalnih platoa. Ostali zglobovi bili su urednog nalaza.

Anamnestički nije bilo podataka o unosu kortikoida, abuzusu alkohola ili koagulopatijama. Radi isključenja inflamacije urađene su laboratorijske analize koje su bile u granicama normale (SE 10,

CRP 1.6) i zatražen je Rtg oba kolena. Nakon 10 dana, na Rtg se uočavaju zone osteonekroze u oba kondila femura, pa je, radi bolje diferencijacije, upućena na MRI pregled.

Dana 20.08.2015 g, urađen MRI oba kolena, koji je pokazao postojanje manjeg intraartikularnog izliva u kolenima, uz jasno prisutna multipla žarišta osteonekroze u oba kondila femura i tibijalnim platoima. Ostale unutar i vanzglobne strukture bile su uredne. Konsultovan ortoped, koji savetuje konzervativne mere lečenja uz terapiju bola, uz savet za redovno praćenje promena na MRI jednom godišnje. Kontrolne MRI učinjene 2016 i 2017 godine nisu pokazale dalju progresiju bolesti.

Rezultati: Mada je bolest retka (do 3% ukupnih ON) ne treba je isključiti, naročito ako se javi u mlađih osoba, bez lab. i kliničkih elemenata inflamacije. Wei Sun (2016) saopštava 48 pacijenata sa MFON od ukupno 1507 bolesnika sa ON. Za sada ne postoji efikasan profilaktički ili farmakološki tretman, mada obećavaju početni rezultati nekih istraživanja sa primenom statina ili niskomolekularnog heparina. Ipak, glavni metod lečenja je ortopedsko-hirurški (osteotomije, revaskularizacije graftovima, kompletna aloartroplastika kuka ili kolena).

Zaključak: Tretman bolova i otoka kolena u mlađih osoba najčešće počinje kod reumatologa. Zato treba pažljivo uzeti anamnezu (steroidi, alkohol, genetski faktori, hiperkoagulabilnost), i nakon lab, RTG i MRI pregleda, nakon isključenja inflamacije i maligniteta, postaviti dijagnozu i validizovati terapiju, uz redovno praćenje evolucije bolesti.

P 23.

OSTEOPOROZA, FRAKTURE I NIVO KOŠTANOG METABOLIZMA

Verica Iriški¹, Veroslava Pajić², Ljubomir Stefanović³

¹DZ Inđija, ²DZ Lučani, ³DZ Kraljevo

Uvod: Iako su koštani markeri već par decenija prisutni u dijagnostici osteoporoze, njihovo tumačenje i primena u svakodnevnom radu je veliki izazov čak i najvišoj stručnoj javnosti, u kojoj često izaziva podeljena mišljenja.

Cilj rada: Ispitati da li se u svakodnevnoj praksi na primarnom nivou može tumačiti nalaz koštanih markera u predikciji osteoporotičnih fraktura.

Materijal i metode: Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 68 žena sa postmenopuazalnim sniženjem mineralne koštane gustine. Dijagnoza je postavljena merenjem min. koštane gustine centralnom DXA, a merenje koštanih markera je urađeno radi monitoriniga antiresorptivne terapije. Ispitanice su podeljene u dve grupe: grupa A sa inicijalnim vrednostima koštanih markera u referentnim granicama i grupa B sa povišenim inicijalnim vrednostima bar jednog koštanog markera. Statistička obrada: t-test.

Rezultati: U grupi A je 31 od 39 žena imala osteoporotičnu frakturu, koja je i bila osnovni povod dolaska u ambulantu. Pri tome su mereni koštani markeri crosslaps i PINP bili u granicama ref. vrednosti kod svih. U grupi B je od 29 žena, samo jedna imala frakturu, koja se može podvesti pod osteoporotičnu zbog prisustva osteopenije, ali je po mehanizmu nastanka pod znakom pitanja. Pri tome su kod svih bile povišene vrednosti crosslaps markera koštane resorpcije, a kod 10 je bio povišen i marker koštanog formiranja PINP.

Zaključak: Mogući zaključci su: a) normalne vrednosti koštanih markera ne reprezentuju koštani metabolizam, već samo jednu njegovu sekvencu, usled čega nemaju prediktivnu ulogu; b) povišene vrednosti koštanih markera uz odsustvo frakture ukazuju na još uvek očuvan reparatorni mehanizam kosti, koji povišenjem aktivnosti svih učesnika koštanog metabolizma uspeva da očuva kontinuitet kosti; c) iako se zovu koštani markeri, ove materije nemaju jasne veze sa koštanim metabolizmom,

pa samim time ni prediktivnu funkciju? d) koštani markeri imaju značaj kao “trag” metaboličke aktivnosti; nedostatak je što se u rutinskoj praksi ne meri aktivnost markera svih koštanih ćelija, pa samim time izostaje “kompletna slika”. U tom smislu, nemaju prediktivan značaj.

P 24.

UTICAJ UPOTREBE DINAMIČKE TORAKOLUMBALNE ORTOZE NA INTENZITET BOLA I KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA NAKON OSTEOPOROTIČNOG PRELOMA PRŠLJENA

Ksenija Bošković^{1,2} Andreja Hajduk², Snežana Tomašević-Todorović^{1,2}, Svetlana Kević¹, Aleksandar Knežević^{1,2}

¹*Klinika za medicinsku rehabilitaciju, KCV, Novi Sad,*

²*Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu*

Uvod: Osteoporoza je sistemska bolest skeleta koju karakteriše progresivan gubitak koštane gustine, a koja je sa starošću praćena brojnim komplikacijama. Poseban socioekonomski značaj ovoj bolesti daju njene posledice tj. prelomi kostiju. Najčešći osteoporotski prelomi su prelomi kičmenih pršljenova.

Cilj rada: Cilj rada je bio ispitati uticaj primene dinamičke i stabilizacione torakolumbalne ortoze na intenzitet bola i kvalitet života pacijenata nakon osteoporotičnog preloma pršljena.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka u koju je bilo uključeno 60 ispitanica ženskog pola kod kojih je verifikovan osteoporotski prelom pršljena: I grupu 20 ispitanica koje su koristile dinamičku Spinomed ortozom, II grupa 20 ispitanica koje su koristile stabilizacionu TLSO, III (kontrolna) grupa 20 ispitanica koje nisu koristile spinalnu ortozu. Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za medicinsku rehabilitaciju Kliničkog centra Vojvodine. Za dobijanje podataka su korišćeni: Vizuelno Analogni Skala bola (VAS), specifični upitnik za procenu kvaliteta ŽIVOTA pacijenata sa osteoporozom QUALEFFO-41, Bergova skala balansa (BBS), kao i manuelni mišićni test (MMT).

Rezultati: Intenzitet bola prema VAS skali je bio manji kod ispitanica I grupe koje su koristile dinamičku ortozu Spinomed u odnosu na ispitanice II grupe koje su koristile stabilizacionu TLSO, bez značajne razlike ($t\text{-test}=0,-1.00$; $p=0,32$), ali su zato ispitanice obe ispitivane grupe imale značajno manji intenzitet bola u odnosu na III kontrolnu grupu ($t\text{ test}=-3.23$; punim mišićnim testom (MMT) konstatovana je statistički značajna razlika između sve tri grupe ispitanica. Između I i II grupe ispitanica ($t=5,84$; $p=0,00$), između II i III grupe ispitanica ($t=5.93$; $p=0.00$), a između I i III grupe ispitanica ($t=11,92$; $p=0.00$). Prema rezultatima QUALEFFO-41 postoje statistički značajne razlike u kvalitetu života između I i II grupe ispitanica u ocenama kvaliteta života sa aspekta bola i svakodnevnih aktivnosti, i visoko značajna razlika sa aspekta shvatanja zdravstvenog stanja. Između II i III grupe ispitanica postoje statistički značajne razlike sa aspekta shvatanja zdravstvenog stanja i mentalnog funkcionisanja, dok između I i III grupe ispitanica su statistički visoko značajne razlike u svim domenima kvaliteta života.

Zaključak: Intenzitet bola nakon osteoporotičnog preloma pršljena je redukovao ukoliko pacijent koristi spinalnu ortozu. Balans i mišićna snaga muskulature trupa koji uplivišu na kvalitet života i smanjenje mogućnosti nastanka novog preloma takođe su bolji ukoliko pacijenti koriste spinalnu ortozu i to najbolji ukoliko koriste dinamičku spinalnu ortozu.

P 25.

UTICAJ RANE MENOPAUZE NA KOŠTANU MINERALIZACIJU

Tajtana Tomić, Zoran Grujić

Specijalna bolnica za rehabilitaciju "Banja Koviljača"

Uvod: Osteoporoza je skeletno oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom (snagom) kosti usled čega je povećan rizik od preloma. Pored lokalnih faktora koštana homeostaza zavisi od mnogih sistemskih regulatornih mehanizama, mnogih hormona među kojima je velika uloga ženskog polnog hormona estrogena. On ispoljava direktan ili indirektan efekat na osteoblaste, osteoklaste i ćelije kopštane srži, što kao krajnju posledicu ima sprečavanje resorpcije kosti.

Cilj rada: Proveriti na koji način rana menopauza, kao jedan od faktora rizika za nastanak osteoporoze, utiče na koštanu mineralizaciju.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 120 postmenopauzних žene koje su u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju "Banja Koviljača" na DEXA aparatu tipa LUNAR uradile osteodenzitometriju. Kriterijumi uključivanja osobe u istraživanje bili su: da je kod svih ispitanica menopauza nastupila pre navršenih 45 godina života i da nisu imale nijedan od drugih faktora rizika od značaja za osteoporoza. Napravljen je upitnik u kome su beleženi podaci o starosti, vrednosti BMI (Body mass index), i vrednost DEXA nalaza: T scor, I BMD na L kičmi, i butnoj kosti. Radi bolje analize ispitanice su podeljene u 3 grupe u zavisnosti od dužine menopauze tj. od životnog doba. U I grupi su svrstane žene sa najkraćim periodom menopauze tj. one do 60 god. života, a bilo ih je 51 žena, u II grupi žene u životnom dobu od 61 do 70 godina bilo je 50 žena, a u III grupi žene starije od 70 godina, njih 19. U statističkoj analizi korišćen je metod testiranja hipoteze Student-t testom

Rezultati: Prosečna starost ispitanica bila je oko 63 godine (62,73). Najmlađa je imala 45, a najstarija 78 godina. Prosečna vrednost BMI bila je 28,06. Prosečna vrednost BMD-a na kuku 0,842, a na LS kičmi 0,904. Prosečne godine ulaska u menopauzu bile su 42,62 god. Normalan nalaz je registrovan kod 11 ispitanica, nalaz na nivou osteopenije kod 45, a osteoporotičan nalaz registrovan je kod 64 osobe.

U sve tri grupe ispitanica stastistički značajniji je bio patološki od normalnog nalaza i to: kod ispitanica iz I grupe 86% je imalo patološki nalaz, kod II grupe 94%, a kod III 95%. Kao što je i za očekivati u sve tri grupe je najmanje bilo registrovanog normalnog DEXA nalaza. U I grupi 7 osoba, (13%) u II grupi 3 (6%), a u III grupi 1(5%) je imala normalan nalaz. Nalaz na nivou osteopenije kod ispitanica I grupe registrovan je u 20 slučajeva (39%), u II grupi 19 (38%), a u III 6 (31%). Najzastupljeniji nalaz u sve tri grupe ispitanica bio je na nivou osteoporoze, kod žena iz I grupe 24, (47%), iz II grupe 28 (56%), a iz II grupe 12 (63%). Statistički značajnije lošiji nalaz bio je kod starijih ispitanica.

Zaključak: a) Rana menopauza predstavlja veliki rizik za nastanak osteoporoze; b) Sa dužinom trajanja menopauze povećava se procentualna zastupljenost patološkog nalaza; c) Rana menopauza zahteva obavezno skrining na osteoporoza i eventualno pravovremeno započinjanje lečenja.

P 26.**RADIOGRAFSKA DIJAGNOSTIKA I GRADIRANJE SAKROILIITISA**

*Radovan Milenković, Srđan Šerić
Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Sakroilijačni zglobovi predstavljaju spojeve između sakruma i obe ilijačne kosti, koji su povezani jakim ligamentima i sposobni za vrlo mali opseg pokreta. Prekriveni su sa dva različita tipa hrskavice – zglobna površina sakruma hijalinom dok je na strani ilijačne kosti fibrozna hrskavica. Stabilnost ovih zglobova se postiže kombinacijom koštane strukture i veoma jakih unutrašnjih i spoljnih ligamenata (anteriorni i posteriorni sakroilijačni ligamenti, interosealni SI ligamenti, sakrotuberozni i sakrospinozni ligament). Anatomski razlikujemo dva dela zgloba: zadnje-gornji koji je pretežno ligamentarni i prednje-donji koji predstavlja pravi sinovijalni zglob. Sakroiliitis predstavlja inflamaciju jednog ili oba ova zgloba, javlja se kod spondiloartropatija, a u njegovoj dijagnostici radiografije zauzimaju bitno mesto. Ovo je, između ostalog, posebno potvrđeno time što modifikovani New York kriterijumi za ankilozirajući spondilitis iz 1984. kao obavezan uslov podrazumevaju radiološki dokaz sakroiliitisa gr. 2-4 obostrano ili gr. 3-4 sa jedne strane.

Sadržaj rada: Radiografska procena SI zglobova se može vršiti na više načina i to: na AP snimku sa prikazom torako-lumbalnog prelaza kičme, na AP snimku sa prikazom karlice i kukova, ciljanim AP snimkom pod uglom od 10-25° (Barsony) ili 30-35° (modifikovani) kao i kosim pojedinačnim RTG snimcima u AP ili PA položaju. Gradiranje nalaza se vrši prema skali iz 1966. u 5 različitih gradusa (od 0-4) i kreće se od normalnog nalaza do potpune ankiloze. Ovom prilikom osim prikaza različitih načina pozicioniranja i prikazivanja SI zglobova prikazujemo i osnovne karakteristike različitih gradusa sakroiliitisa na tipičnim radiografskim snimcima uz detaljne instrukcije za njihovo tumačenje kao i najčešće diferencijalno dijagnostičke dileme.

Zaključak: Iako je tumačenje radiografskih snimaka u domenu radiologa izuzetno je korisno da se reumatolozi i fizijatri koji učestvuju u procesu dijagnostike i lečenja pacijenata sa spondiloartropatijama upoznaju sa detaljima radiografskog prikaza sakroiliitisa i njegovim gradiranjem koje je, između ostalog, bitno i za klasifikaciju ovih oboljenja.

P 27.**RADIOGRAFSKA SLIKA SIMETRIČNOG PSORIJAZNOG POLIARTRITISA**

*Radovan Milenković, Srđan Šerić
Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Psorijazni artritis predstavlja zapaljenski, seronegativni, erozivni artritis koji je povezan sa psorijazom a predstavlja se posebnim kliničkim i radiološkim odlikama. Javlja se sa jednakom učestalošću kod oba pola, može ga razviti do 30% pacijenata sa psorijazom, a u čak 15-20% slučajeva promene na zglobovima mogu prethoditi manifestacijama psorijaze na koži i noktima. Najčešće se javlja u obliku monoartritisa ili asimetričnog oligoartritisa ali postoji još nekoliko načina ispoljavanja među kojima se, po Moll & Wright podeli iz 1973. nalazi i „simetrični seronegativni poliartritis koji simulira RA“.

Karakteristične radiografske karakteristike PsA obuhvataju: otok mekih tkiva, izmenu širine zglobnih prostora, karakteristične koštane erozije („pencil in cup“) i koštane proliferacije („ivory phalanx“, periostitis) i znake entezitisa.

Prikaz bolesnika: Bolesnica stara 51. godinu je upućena u našu ustanovu od strane nadležnog reumatologa sa Dg. Arhritis rheumatoides seronegativa pod kojom je lečena različitim vrstama terapije prethodne 4 godine. Objektivno su postojali bolni pokreti u ramenima, palpatorna osetljivost i bolni pokreti oba RC zgloba, palpatorna osetljivost i otok PIP 3 obostrano, degenerativne promene na pojedinim DIP zglobovima, palpatorna bolna osetljivost MTP regije obostrano. Nije imala kožne promene niti je davala podatke o psorijazi u ličnoj anamnezi ali je porodična anamneza bila pozitivna za psorijazu. Radna Dg. je bila Arhritis rheumatoides alia. U daljoj obradi su bile indikovane radiografije šaka i stopala kao i laboratorijska obrada. Načinjene radiografije su ukazale na sve gore navedene karakteristike psorijaznog artritisa. Na osnovu CASPAR kriterijuma je dobila 3 poena (negativni RF faktor, daktilitis i znaci koštane proliferacije – periostitis) te je time zadovoljila klasifikacione kriterijume za psorijazni artritis.

Zaključak: Patognomoničan radiografski nalaz je i pored atipične distribucije promena i izostanka psorijaze ukazao na dijagnozu psorijaznog artritisa.

P 28.

PREVALENCIJA SPONDILOARTRITISA U EVROPI: STUDIJA EULAR-A

Mirjana Zlatković-Švenda¹, A. Saraux², T. Tuncer³, J. Dadoniene⁴, D. Miltiniene⁴, E. Gilgi⁵, Roksanda Stojanović¹, F. Guillemain⁵

¹ Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Rheumatology, CHU Brest, and UMR1227, Lymphocytes B et Autoimmunité, Université de Brest, LabEx IGO, Brest, France

³ Department of Physical Medicine & Rehabilitation and Rheumatology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

⁴ State Research Institute for Innovative Medicine, Vilnius, Lithuania and Centre of Rheumatology at Vilnius University, Vilnius, Lithuania

⁵ Inserm CIC-EC 1433, Nancy University Hospital, and Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy, France

Uvod: prevalencija spondiloartritisa (SpA) u svetu pokazuje trend porasta u poslednje dve decenije, što se objašnjava boljim prepoznavanjem bolesti od strane reumatologa, kao i upotrebom novih klasifikacionih kriterijuma (1). Potreba za uporedivim rezultatima prevalencije SpA u zemljama Evrope prepoznata je od strane EULAR-a.

Cilj: koristeći identičan metodološki pristup, odrediti prevalenciju SpA u zemljama Evrope (Srbija, Francuska, Litvanija i Turska); standardizovati rezultate u odnosu na Standardnu Populaciju Evrope koristeći direktan metod standardizacije.

Metode: istraživanje je sprovedeno u dve faze: faza detekcije i faza konfirmacije. U fazi detekcije korišten je jedinstveni telefonski Upitnik, prethodno preveden uz principe transkulturne adaptacije i validiran posebno za svaku od zemalja učesnica (2,3,4). Upitnik sadrži dijagnozu dobijenu od bolesnika, klasifikacione kriterijume za SpA (ESSG 1991), ličnu i porodičnu anamnezu za SpA. Dvo-stepenom metodom odabran je slučajni uzorak stanovništva iz dve geografske regije koje pokrivaju četiri grada (Beograd na severu; Čačak, Užice i Kruševac na jugu) u Srbiji, 7 provincija sa 20 okruga u Francuskoj, dva grada- Vilnius i Kaunas u Litvaniji i 2 geografske regije sa 25 administrativnih provincija u Turskoj. Dijagnoze bolesti potvrđene su od strane reumatologa. Rezultati su standardizovani prema starosti i polu u odnosu na standardnu populaciju Evrope, EU-27+EFTA za 2010 godinu.

Rezultati: Ukupno je skriningovano 32.002 osoba: 15.219 u Francuskoj (5), 6.558 u Litvaniji (4) i 6.213 u Srbiji (1) na koje je primenjen telefonski Upitnik sa procentom odziva 64.7%, 64.7% i 63.3%. U Turskoj, Upitnik je sproveden na 4.012 osoba u direktnom kontaktu. Dijagnoza SpA potvrđena je za 16 osoba u Srbiji (37.5% muškaraca), 29 osoba u Francuskoj (37.9% muškaraca), 18 u Turskoj (16.7% muškaraca) i 27 u Litvaniji (55.6% muškaraca). Prevalencija SpA, standardizovana prema starosti i polu u odnosu na standardnu populaciju Evrope, data je u Tabeli 1.

Zaključak: Standardizovana prevalencija SpA slična je u Srbiji, Francuskoj i Turskoj (0,30%-0,37%), ali je dvostruko viša u Litvaniji, pokazujući severno-južni opadajući gradijent pri korišćenju homogenog uzorka i identičnog metoda za potvrdu dijagnoze. Standardizovane stope prevalencije SpA slične su kod žena i muškaraca u Srbiji i Francuskoj, ali ne i u Litvaniji (3,5:1 u korist muškaraca) i Turskoj (3,4:1 u korist žena). Rezultati studije potvrđuju sličnost prevalencije RA i SpA (1).

Izjava zahvalnosti: Studija je potpomognuta EULAR-ovom nagradom i sprovedena pod pokroviteljstvom EULAR Standing Committee of Epidemiology and Health Service Research (SCEHSR).

Tabela 1. Prevalencija SpA za starije od 18 godina [% (95% CI)] u Srbiji, Francuskoj, Litvaniji i Turskoj, standardizovana prema starosti i polu u odnosu na populaciju Evrope*

	Muškarci	Žene	Svi
SRBIJA	0.38 (0.06-0.71)	0.32 (0.10-0.54)	0.35 (0.17-0.54)
FRANCUSKA	0.29 (0.12-0.47)	0.31 (0.16-0.45)	0.30 (0.19-0.41)
LITVANIJA	1.38 (0.68-2.09)	0.39 (0.16-0.63)	0.89 (0.78-1.00)
TURSKA	0.17 (0.00-0.36)	0.57 (0.28-0.87)	0.37 (0.18-0.56)

* NAPOMENA: prevalencije su u sličnom opsegu ukoliko se njihovi intervali poverenja poklapaju

1. Zlatković-Švenda M, Stojanović R, Šipetić-Grujičić S, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10):1940-2.
2. Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, et al. Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:957-63.
3. Zlatković-Švenda M, Stojanović R, Milenković M, et al. Adaptation and validation of a telephone questionnaire – Serbian version for case detection of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy (multicentric Eular study). *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25: 75-84.
4. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A et al. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol* 2008;37:113-9.
5. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-5.

P 29.

EFEKAT BIOLOŠKE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM

Jadranka Zarić¹, Branislav Glišić²

¹ Medicinski fakultet, Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, ²

Klinika za reumatologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu

Uvod: Ankilozirajući spondilitis (AS) je hronična, multisistemska zapaljenska bolest koja zahvata aksijalni skelet, ređe periferne zglobove i druge organe. Etiologija je dovoljno poznat. Osnovni patološki proces je entezitis koji dovodi do fuzije pršljenova i ankiloze. Centralni proinflamatorni citokin je faktor nekroze tumora alfa (TNF- α). Počinje između dvadesete i četrdesete godine bolom zapaljenskog karaktera i ukočenošću lumbosakralne regije leđa. Za dijagnozu se koriste ASAS klasifikacioni kriterijumi, a za procenu aktivnosti bolesti, funkcionalne sposobnosti pacijenta i uznapredovalosti ankiloze BASDAI, BASFI i BASMI skor. Leči se sa NSAIL, kortikosteroidima, sulfasalazinom i blokatorima TNF- α .

Cilj rada: Ispitati efekat blokatora TNF- α (Etanercepta, adalimumaba, golimumaba) kod bolesnika sa AS lečenih u Klinici za reumatologiju VMA.

Bolesnici i metode: Analizom je obuhvaćeno 42 pacijenata. Upoređivane su vrednosti BASDAI i BASFI pre terapije i u momentu ispitivanja. Kao biohemijski pokazatelji aktivnosti bolesti određivani su brzina sedimentacije eritrocita (SER) i CRP. U obradi podataka korišćeni su Student T test i test linearne korelacije.

Rezultati: Kod 33 (79%) pacijenata postignut je pozitivan efekat lečenja. Bolest je bila nisko aktivna kod 30 (71%), a u remisiju je ušlo 15 (36%) pacijenata. Terapija je prosečno trajala $4,19 \pm 2,51$ godina. Kod 12 (29%) bolest je ostala visoko aktivna. Kod više od polovine bolesnika prvi lek je zamijenjen sa drugim blokatorom TNF- α . Razlika vrijednosti BASFI pre započinjanja terapije i pri ispitivanju bila je statistički značajna. Vrednosti BASDAI i BASFI, kao i BASFI i BASMI značajno pozitivno korelirale. Vrednosti CRP i SER nisu u korelirale sa vrijednostima BASDAI, BASFI i BASMI.

Zaključak: Blokatori TNF- α su visoko efikasni. Rasvetljavanje etiopatogeneze bi verovatno dovelo do razvoja novih lekova koji bi bili efikasni kod pacijenata kod kojih nema zadovoljavajuće kontrole bolesti postojećim lekovima.

Ključne reči: ankilozirajući spondilitis, TNF- α blokatori, BASDAI i BASFI, BASMI

RADIONICE

RADIONICA 1

KOŽNE PROMENE U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

*Moderator: IVICA JEREMIĆ¹
MARGITA MIJUŠKOVIĆ², TATJANA JOVIĆ¹*

¹Institut za reumatologiju, Beograd

²Klinikaza dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

Zahvatanje kože je veoma često u sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Nekada su promene na koži prvi znak bolesti, a često mogu da budu manifestacija koja najviše remeti kvalitet života bolesnika, kao što je to slučaj kod difuzne sistemske skleroze ili teških kutanih manifestacija sistemskog eritemskog lupusa. Primena klasičnih imunomodulatornih lekova, a naročito monoklonskih antitela i inhibitora janus kinaza može da bude povezana sa različitim kožnim manifestacijama što komplikuje diferencijalnu dijagnozu i lečenje.

Prilikom pregleda bolesnika treba obratiti pažnju na celu kožu, kao i na vidljive sluznice. Neke promene su vrlo karakteristične za određene sistemske bolesti (npr. Gottronove papule u dermatomiozitisu), a druge su udružene, ali nisu specifične. Nekada je za preciznu dijagnozu neophodno uraditi biopsiju kože (najčešće panč biopsija). Biopsija se uvek radi sa sveže, novonastale promene.

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

Kožne promene se javljaju kod $\frac{3}{4}$ pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom-SEL. Kod oko jedne četvrtine pacijenata zahvatanje kože je prva manifestacija bolesti. Najčešće se javljaju fotosenzitivni raš, malarni eritem i diskoidne promene. Mada su SEL-u su opisane gotovo sve poznate eflorescence pa je često potrebno aktivno učešće dermatologa kako bi se postavila prava dijagnoza. Sve promene u sistemskom eritemskom lupusu se klasifikuju na:

- 1. Akutni kutani lupus:**
 - a. Lokalizovani (npr. malarni raš)
 - b. Generalizovani
 - c. Sličan toksičnoj epidrimalnoj nekrolizi
- 2. Subakutni kutani lupus:**
 - a. Anularni
 - b. Papuloskvamozni
- 3. Hronični kutani lupus eritematozus:**
 - a. Diskoidni (lokalizovani i generalizovani)
 - b. Hipertrofično/verukozni lupus
 - c. Lupus eritematozus tumidus
 - d. Lupus panikulitis/profundus
 - e. Chilblain lupus
 - f. Diskoidni lupus/lihen planus overlap

Akutni kutani lupus eritematozus-LE se obično javlja na fotoeksponiranim delovima tela, ali se javljaju i generalizovane forme koje ne zavise od izlaganja kože ultraljubičastim zracima. Obično je udružen sa aktivnim SEL-om i prisustvom anti-dsDNK antitela. Nekad se kao posebna forma

izdvaja Rowelov sindrom, koji se klinički prezentuje lezijama koje liče na multififormni eritem i udružen je sa anti-SSA antitelima. Međutim, slične lezije mogu da budu i deo kliničke slike subakutnog kutanog LE. Najteža forma akutnog kutanog LE predstavlja oblik koji podseća na toksičnu epidermalnu nekrolizu, koji predstavlja životno ugrožavajuće stanje. Nastaje zbog epidermo-dermalnog rascepa usled masivne apoptoze ćelija, a diferencijalno dijagnostički je važno razmotriti reakcije na lek.

Subakutni kutani LE je obično bolest mlađih i sredovečnih žena. Često je udružen sa anti-SSA i anti-SSB antitelima i visoko je fotosenzitivan. Često može da bude izazvan lekovima, najčešće antihipertenzivima, inhibitorima protonske pumpe, antigljivičnim lekovima (terbinafin) ili antagonistima TNF α . Subakutni kutani LE se ne razlikuje ni po kliničkim karakteristikama niti po histopatološkoj slici od idiopatske forme bolesti. Javlja se u dva oblika: papuloskvamozni kod koga lezije liče na psorijazu ili ekcem i anularni koji se javlja u vidu eritematoznih plakova sa centrom koji nije izmenjen. Lezije su obično lokalizovane na fotoekspozicionim predelima i to na lateralnim delovima lica, vratu, potom se javljaju u obliku V distribucije na dekolteu i na dorzalnim aspektima nadlaktica. Lezije ne ostavljaju ožiljke, ali mogu da ostave hipopigmentacije zbog destrukcije melanocita. Oko polovine pacijenata sa subakutnim kutanim LE zadovoljava kriterijume za SEL, ali se u manje od 10% pacijenata javljaju ozbiljne manifestacije kao što su vaskulitis, zahvatanje centralnog nervnog sistema ili bubrega.

Hronični kutani LE obuhvata diskoidni LE, LE profundus, chilblain LE i LE tumidus. Diskoidni LE je najčešća hronična lezija lokalizovana obično na licu, ušima, poglavini i vratu. Diseminovana forma koja zahvata i regione ispod nivoa vrata je ređa, obično bude lokalizovana na ekstenzornim stranama podlaktica i šaka. Najčešće se javlja kod žena u četvrtoj i petoj dekadi. Pacijenti sa diskoidnim LE često imaju benigniju bolest u odnosu na pacijente sa drugim formama kožnog LE i samo 5-10% njih razvija SEL. Pacijenti sa diseminovanom formom bolesti češće razvijaju SEL. Lezije izgledaju kao diskoidna eritematozna jasno ograničena makula ili papula, koja se vremenom razvija u indurirani diskoidni plak sa adherentnom skvamom. Tokom vremena lezije postaju atrofične sa hiperpigmentacijom na periferiji i depigmentacijom u centru. Ekspozicija ultraljubičastim zracima ili trauma (pozitivan Koebnerov fenomen) mogu da uzrokuju egzacerbaciju bolesti. LE profundus ili panikulitis se javlja u obliku bolnih subkutanih nodusa najčešće na licu, butinama, nadlakticama i grudima. Uglavnom ima hroničan tok, a često može da ostavi atrofične ožiljke. Histopatološki u osnovi je panikulitis, a lezije mogu da budu slične subkutanim limfomima, pa je biopsija često neophodna. Chilblain LE je retka forma bolesti koja podseća na promrzline. Javlja se obično na prstima šaka i stopala, nosu ili ušima nakon izlaganja hladnoći. Lezije su eritematozno-ljubičaste papule i plakovi, obično bolne, a nekada se u centru mogu javiti erozije i ulceracije. Četvrtina pacijenata ima SEL. LE tumidus je je retka forma kožnog LE koji se javlja uglavnom kod muškaraca. Lezije su vrlo fotosenzitivne, javljaju se na licu kao eritematozni edematozni urtikarija like policiklični plakovi sa izdignutim oštrim ivicama i glatkom površinom. Samo 10% pacijenata je ANA pozitivno. Lezije se obično povlače bez stvaranja ožiljaka.

LEČENJE KOŽNIH FORMI LE

Prevenција

Edukacija pacijenata da izbegavaju toplotu, sunčevu svetlost i ekove koji mogu da pokrenu bolest predstavlja osnovu lečenja pacijenata sa kožnim formama LE. Polasata pre izlaganja sunčevim zracima neophodno je primeniti zaštitne kremove sa SPF 50 koji pokrivaju UVA i UVB spektar. Takođe je izuzetno važno da se nanese adekvatna količina krema (2 mg/cm²). Pokazano je

da kutani LE može da bude indukovan i izlaganjem UV zracima koji potiču iz fluorescentnih lampi, pa pacijente treba upozoriti i na ovu mogućnost.

Lokalna terapija

Zato piklanu terapiju se najčešće koriste preparati kortikosteroida. Uvek treba koristiti najmanje potentan preparat koji je dovoljan da izleči tretiranu leziju i to najkraće potrebno vreme. Na lice se nikada ne primenjuju visoko potentni kortikosteroidi. Dugotrajna upotreba kortikosteroida povezana je sa atrofijom, te langiektazijama i steroidnim dermatitisom. Za uporne diskoidne lezije mogu se koristiti lokalne injekcije triamcinolona. Preparati kalcineurinskih inhibitora takrolimus i pimekrolimus dobra alternative kortikosteroidima sa mnogo manje neželjenih efekata, ali su značajno skuplji. Oni mogu da se primenjuju u kontinuitetu značajno duže od kortikosteroida. Često se primenjuje kombinovana terapija, odnosno lezije se prvo tretiraju preparatima kortikosteroida u cilju postizanja bržeg dejstva, a potom se efekat održava primenom kalcineurinskih inhibitora.

Sistemska terapija

Za sistemsku terapiju kutanih formi LE se uglavnom primenjuju isti lekovi koji se koriste i za lečenje SEL-a. Antimalarici predstavljaju obično prvu liniju sistemske terapije. Zbog manje toksičnosti prednost bi trebalo dati hidroksihlorohinu u odnosu na hlorohin. Za pun efekat terapije potrebno je da prođe 2-3 meseca, pa se često do tog perioda lečenje mora premostiti drugim agensima. Savetuje se da doze hidroksihlorohina budu maksimalno 5mg/kg za dugotrajnu hroničnu primenu, dok se doze od 6,5 mg/kg mogu davati kraće vreme. Periđične oftalmološke kontrole kod hroničnog lečenja su neophodne. Sistemski steroidi se generalno izbegavaju u kožnim formama LE. Međutim kod generalizovanih kožnih formi LE se mogu davati, naročito zbog brzog postizanja efekta. Davanje srednjih i visokih doza kortikosteroida za kožne forme bolesti treba ograničiti na 2-4 nedelje. Kod pacijenata rezistentnih na lečenje antimalaricima dodaju se imunosupresivni agensi. Najčešće se koristi azatioprin toza subakutni kutani LE. Metotreksat je efikasan kod različitih formi kutanog LE, ali se neželjeni efekti javljaju nešto češće, naročito leukopenije, nego što je to slučaj kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Ciklosporin A je vrlo efikasan za različite kožne promene i ima brzo dejstvo. Dapson je posebno efikasan za bulozne forme LE, ali deluje i kod LE panikulitisa i diskoidnih lezija. Oralni retionoidi su alternative antimalaricima i naročito su efikasni kod papuloskvamoznih oblika LE.

DERMATOMIOZITIS

Kožne promene su neizostavni elemenat prilikom postavljanja dijagnoze dermatomiozitisa. Kod oko 30% pacijenata promene na koži se javljaju pre bilo kakvih kliničkih simptoma ili porasta mišićnih enzima u krvi. Postoji mala podgrupa pacijenata koja ima promene na koži, ali nema znake miozitisa i nosi naziv amio-patski dermatomiozitis. Najspecifičnije promene u dermatomiozitisu su Gottronove papule (koje su patognomonični znak dermatomiozitisa) i heliotropni raš. Gottronove papule su lividno-eritematozne promene iznad ravni kože lokalizovane na dorzalnoj strani metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova, ali mogu da se jave na ekstenzornim površinama ručja, laktova ili kolena. Makularni raš (promene u nivou kože) koji ima istu distribuciju zove se Gottronov znak. Heliotropni raš je lividno eritematozni egzantem lokalizovan na očnim kapcima koji je često praćen edemom. Linearni eritem na dorzalnim aspektima prstiju je takođe relativno

specifičan nalaz u dermatomiozitisu. Pacijenti oboleli od dermatomizitisa često imaju fotosenzitivne eritem lica i dekoltea-tzv. "V" znak. Ovakav nalaz je često udružen sa anti Mi-2 antitelima. Pacijenti sa dermatomizitisom često imaju i eritem na vratu (znak šala) i eritem na bočnim stranama natkolenica. Kožne promene u dermatomizitisu obično ne zahtevaju posebno lečenje, već prolaze na kortikosteroidne koji se inače primenjuje za lečenje miozitisa. Kod pacijenata koji nemaju miozitis antimalarici su lek izbora, dok se u rezistentnim slučajevima koristi metotreksat. Kalcinoza kože se javlja na mestima pritiska, često je bolna i za sada ne postoje odgovarajuća terapijska rešenja.

SISTEMSKA SKLEROZA

U sistemske skleroze se javlja progresivno zadebljanje kože zbog povećanog odlaganja kolagena i proteina matriksa u strukturu dermisa. Zahvatanje kože u sklerodermi je u početnim fazama praćeno inflamatornim promenama. Rana, tzv. edematozna faza se karakteriše elastičnim edemom, koji ako je izražen, može da imitira zadržavanje vode u telu iz drugih razloga. Kod limitiranih formi bolesti često postoji samo otok prstiju. Difuzni edem tkiva može da pravi kompresiju okolnih struktura i nekada prvi razlog zbog kog se pacijenti javljaju lekaru može da bude sindrom karpalnog tunela. Edem kože je često praćen svrabom i bolom koji ima neuropatsku komponentu. U zahvaćenim zonama kože dolazi do gubitka znojnih i lojnih žlezda što dovodi do suvoće kože i dodatnog diskomforta pacijenta. Nakon edematozne faze, sledi fibrotična faza kada se dešava intenzivno deponovanje kolagena, a stepen inflamacije slabi. Često u ovoj fazi dolazi do gubitka subkutanog masnog tkiva-lipodistrofije. U finalnoj fazi dolazi do atrofije kože. Na koži se često razvijaju hipo i hiper pigmentacije ("so i biber"), a kod nekih pacijenata je prisutno generalizovano tamnjenje kože. Telangiektazije su eritematozne promene koje predstavljaju dilatirane postkapilarne venule koje se češće javljaju u difuznoj formi skleroderme. Prema nekim istraživanjima broj telangiectazija može da korelira sa stepenom plućne hipertenzije. Ulceracije se javljaju kao posledica vaskularnih promena, ali i kao posledica fibroze i oštećenja kože. Suvoća kože se najbolje leči primenom emolijentnih kremova. Antihistaminici i triciklični antidepressivi koji imaju antihistaminsko delovanje (doksepin) mogu biti od koristi kod pacijenta sa svrabom. Nekoliko manjih otvorenih studija je pokazalo da metotreksat i mikofenolat mofetil imaju uticaja na fibrozu kože. Jedna mala otvorena studija pokazala je da pirfenidon gel utiče na regresiju kožnih promena kod limitirane sistemske skleroze. Ulceracije vaskularnog porekla se leče vazoaktivnim lekovima, a važan je i značaj lokalne toaleta rane (antibiotici, hidrokolidni zavoji).

Kožne promene u sistemskim bolestima često predstavlja važan element za postavljanje dijagnoze, a njihovo lečenje u velikoj meri utiče na kvalitet života bolesnika. Adekvatno lečenje kožnih promena često zahteva konsultaciju dermatologa i biopsiju kože, jer diferencijalna dijagnoza nekada uključuje i vrlo ozbiljna oboljenja kao što su limfomi kože.

RADIONICA 2

VASKULITISI UDRUŽENI SA ANTINEUTROFILNIM
CITOPLAZMATSKIM ANTITELIMA (ANCA)

DEJAN ĆELIĆ, TATJANA ILIĆ

*Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

Vaskulitisi predstavljaju heterogenu grupu bolesti koje se karakterišu postojanjem inflamacije zida krvnih sudova usled koje dolazi do kompromitacije toka krvi u zahvaćenim krvnim sudovima, što za posledicu ima ishemiju ciljnih tkiva i organa.

Prema modifikovanoj Chapel Hillkonsenzus konferenciji o vaskulitisima, ANCA asocirani vaskulitisi (AAV) pripadaju posebnoj podgrupi vaskulitisa koji dominantno zahvataju male krvne sudove. U ovu podgrupu spadaju granulomatoza sa poliangitisom (GPA), mikroskopski poliangitis (MPA) i eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom (EGPA). Dva glavna antigenska specificiteta za AAV su proteinaza 3 (PR3) i mijeloperoksidaza (MPO). U poslednje vreme, savetuje se drugačiji pogled na AAV sa većim usmeravanjem pažnje ka značaju antigenske specifičnosti te afekcijom pojedinih organa i organskih sistema u pogledu toka i prognoze bolesti no ka klasifikovanju vaskulitisa kao GPA, EGPA ili MPA. Za nastanak AAV veoma je važna interakcija između genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Klinička slika AAV može biti veoma različita, a zahvatanje pluća i bubrega je najznačajnije sa prognostičkog stanovišta.

Pre uvođenja imunosupresivne terapije prognoza pacijenata sa AAV je bila veoma loša. Uvođenje glukokortikoida i ciklofosfamida u terapiju generalizovanih i teških formi AAV transformisalo je ove bolesti iz brzo progresivnih i fatalnih u bolesti hroničnog toka, koje su sklone relapsima. Međutim, ovaj terapijski režim praćen je nizom toksičnih fenomena, a i dalje postoji određen procenat bolesnika kod kojih je bolest rezistentna na terapiju, kao i bolesnici kod kojih nakon indukcije remisije dolazi do relapsa bolesti. Poslednjih godina posebna pažnja je posvećena adaptiranju postojećeg režima lečenja sa ciljem smanjenja toksičnosti, ali i potencijalnom uvođenju novih, bioloških lekova u tretman ovih bolesnika. Stoga, rituksimab kao lek koji specifičnije i efikasnije od ciklofosfamida prepoznaje B limfocit kao ciljnu metu postaje atraktivan predmet istraživanja. Dve randomizovane, kliničke studije RAVE i RITUXVAS pokazale su da rituksimab nije inferioran u odnosu na ciklofosfamid kada je reč o indukciji remisije i da je čak efikasniji od ciklofosfamida u lečenju bolesnika koji imaju relaps bolesti. MAINRITSAN studija poredi efikasnost rituksimaba i azatioprina kao terapije održavanja remisije i potvrđuje superiornost rituksimaba u prevenciji relapsa bolesti. Uloga TNF inhibitora u terapiji AAV za sada nije potpuno rasvetljena. Bazirano na rezultatima WGET studije, etanercept se ne preporučuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa ciklofosfamidom ili metotreksatom za indukciju ili održavanje remisije kod bolesnika sa granulomatozom i poliangitisom. U odsustvu randomizovanih kliničkih studija efikasnost infliksimaba i adalimumaba da indukuju ili održavaju remisiju kod bolesnika sa AAV nije potpuno jasna. Svakako ovi lekovi ne mogu biti primenjeni kao prva terapijska linija, ali se mogu ordinirati kod bolesnika sa refrakternim oblikom bolesti uz pažljivu procenu potencijalnog rizika i koristi.

Od otkrića ANCA prošlo je više od 30 godina. Tokom ovog vremena naučili smo mnogo o patogenezi AAV, što je glavni preduslov za adekvatno lečenje ovih bolesti. Dalja istraživanja pokazaće nam da li postoje novi molekuli koji se mogu koristiti u terapiji ovih ozbiljnih oboljenja.

Ključne reči: vaskulitis, antineutrofilna citoplazmatska antitela

VASCULITIDIES ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (ANCA)

DEJAN ĆELIĆ, TATJANA ILIĆ

*Clinic for nephrology and clinical immunology, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad
Medical faculty, University of Novi Sad*

Vasculitides represent heterogenous group of diseases that are characterised with inflammation of the blood vessel walls. These changes leads to compromitation of blood flow in the involved vessels and as a consequence of that to ischemia of dependent tissues and organs.

According to modified Chapel Hill consensus conference of vasculitides, ANCA associated vasculitides (AAV) belongs to the special group of vasculitides that dominantly involves small blood vessels. In this group belongs granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Two main antigenic specificities for the AAV are proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO). In recent time, different view to the AAV is proposed, with the stronger appreciation of the importance of antigenic specificities and the spectrum of organ and tissue involvement regarding the course and prognosis of the disease. Interaction between genetic factors and environmental factors is very important for the emergence of AAV. Clinical picture of AAV can be very diverse, with kidney and pulmonary involvement being most important from the prognostical point of view.

The introduction of glucocorticoids and cyclophosphamide has transformed ANCA associated vasculitis (AAV) from a fatal to a largely treatable condition. This therapeutic regimen is associated with considerable morbidity and often proves to be insufficient for the induction of a sustained remission, because most patients develop relapsing disease activity during follow-up. In recent years, attention has focused on refining existing immunosuppressive regimens with the aim of minimising toxicity, in parallel with the introduction of newer targeted biological agents. Rituximab as an agent that targets B-cells more specifically and more effectively than cyclophosphamide appeared attractive. Rituximab in AAV has been tested in two randomized clinical trials (RCTs), RAVE and RITUXVAS. It was not inferior to cyclophosphamide at inducing remission and appeared more effective for relapsing disease. MAINRITSAN trial compared rituximab to azathioprine for remission maintenance. Rituximab was superior to azathioprine at preventing relapse. The role of anti-TNF therapy for the treatment of AAV remains uncertain. Based on the WGET trial, etanercept should not be used to as monotherapy or adjunctive treatment to cyclophosphamide or methotrexate for induction or maintenance of remission in granulomatosis with polyangiitis. Without RCTs, the ability of infliximab or adalimumab to induce or maintain remission cannot be fully assessed. Therefore, neither should not be used as first-line therapies for these vasculitides, and could be considered for refractory disease after review of the risk and benefits of therapy.

Thirty years has passed from the discovery of ANCA. During that time we have learned much about the pathogenesis of AAV, which is the basic condition for the adequate management of these diseases. Future research will enlight us about the new potential molecules that could be used as a therapeutics for this serious conditions.

Key words: vasculitides, antineutrophil cytoplasmic antibodies

PROGRAM ORS-A

PETOFAKTORSKA ANALIZA LIČNOSTI BOLESNIKA SA PRIMARNIM SJÖGREN OVIM SINDROMOM – UDRUŽENOST SA SOCIODEMOGRAFSKIM FAKTORIMA I KOMORBIDITETOM

VERA MILIĆ¹, MILICA GRUJIĆ¹, JELENA MARINKOVIĆ-ERIC²,
DRAGANA DUISIN³, JASMINA BARISIĆ³, NEMANJA DAMJANOV¹

¹*Institut za reumatologiju, Beograd,* ²*Institut za medicinsku statistiku i socijalnu medicinu*

³*Institut za psihijatriju, Klinički centar Beograd*

Primarni Sjögrenov sindrom (pSS) je hronično, sistemsko autoimunske oboljenje koje prvenstveno zahvata žlezde sa spoljnim lučenjem (egzokrine žlezde). Osnovni simptomi bolesti su suvoća usta i očiju, bolovi u zglobovima i patološki umor koji su prisutni kod skoro svih bolesnika sa pSS. Često se ovi bolesnici žale i na simptome suvoće nosa, grla i suv, nadražajni kašalj koji nastaje kao posledica infiltracije limfocitima respiratornog stabla. Kod 1/3 bolesnika su prisutne vanžlezdane manifestacije bolesti (koža, pluća, bubreg, periferni nervni sistem) što označava težu sistemsku formu bolesti. Rizik za razvoj limfoma je kod ovih bolesnika veći u odnosu na druge autoimunske bolesti i 18-44x veći u odnosu na zdravu populaciju [1].

Sem neuropsihijatrijskih manifestacija bolesti i čestih simptoma depresije i anksioznosti, kod ovih bolesnika su zabeleženi poremećaji pažnje, pamćenja i spavanja [2]. Psihološke karakteristike bolesnika sa pSS su važne i mogu uticati na intezitet simptoma suvoće, bolova u zglobovima i umora. I privrženost bolesnika terapiji kao i terapijski odgovor takođe mogu biti određeni psihološkim karakteristikama [3,4]. Zbog toga je važno poznavati psihološki profil obolele osobe. Diskutabilno je da li određene psihološke karakteristike doprinose razvoju hronične bolesti, uključujući autoimunske bolesti. S obzirom da je neadekvatna reakcija na stres jedan od mogućih uzroka autoimunske bolesti, moguće je da su pojedine psihološke dimenzije povezane sa razvojem bolesti, jer su one odgovorne za adaptaciju i komunikaciju individue i prilagođavanje na uslove okoline. Podaci iz literature ukazuju na povezanost određenih psiholoških karakteristika sa razvojem kardiovaskularnih bolesti, diabetes mellitusa, neuropsihijatrijskih oboljenja [5]. U oblasti reumatologije, analiza ličnosti ispitana 5-faktorskim modelom testirana je samo kod bolesnika sa fibromijalgijom [6,7].

Cilj rada: Analiza ličnosti bolesnika sa pSS u odnosu na obolele od reumatoidnog artritisa (RA) i zdrave osobe i ispitivanje udruženosti njihovih psiholoških karakteristika sa sociodemografskim faktorima i komorbiditetom.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 105 pSS bol. (pros. starosti 51,3 god., prosečne dužine trajanja bolesti 6 god.), 52 RA bol. (pros. starosti 51 god, prosečne dužine trajanja bolesti 8 god.) i 54 zdrave osobe (pros. starosti 51,3 god.). Aktivnost pSS je procenjena preko ESSDAI indexa, dok je intezitet subjektivnih simptoma suvoće, bolova u zglobovima i umora procenjen preko ESSPRI indexa [8]. Aktivnost bolesti kod bolesnika sa RA je procenjena preko DAS28 indexa. Nakon prikupljanja sociodemografskih podataka (nivo edukacije, radni status, mesto stanovanja, bračni status, zadovoljstvo porodičnim odnosima i komorbiditet), ispitanici su popunili NEO-P-R upitnik od 240 pitanja koja obuhvataju 5 domena ličnosti (skupine različitih kognitivnih, afektivnih i bihevioralnih dimenzija): *Neuroticizam* – prilagođenost i emocionalna stabilnost; *Ekstraverzija* – društvenost; *Otvorenost* – estetska senzitivnost, intelektualna radoznalost, nezavisnost mišljenja; *Saradljivost* – dimenzija interpersonalnih relacija i *Savesnost* - sposobnost samokontrole i disciplinovana težnja ka ciljevima. Svaki domen se sastoji od 6 subdomena koji bliže određuju sadržaj osnovnih domena [9]. U statističkoj obradi podataka korišćen je SPSS program [Version 16.0. SPSS Inc., Chicago, IL, USA]. Podaci su analizirani ANOVA metodom sa Bonferroni korekcijom i multivarijantnom regresionom analizom.

Rezultati: Između ispitivanih grupa nije bilo razlike u godinama starosti, sve osobe su bile ženskog pola. Bolesnici sa pSS su imali umerenu aktivnost bolesti (ESSDAI medijana 6, ESSPRI medijana 5,3), kao i bolesnici sa RA (DAS 28 4,01). Postojale su značajne razlike u odnosu na stepen edukacije, radni status i mesto stanovanja između bolesnika sa pSS i zdravih osoba. Većina bolesnika sa pSS (74%) su bili nižeg obrazovnog statusa u odnosu na zdrave osobe (48%) ($p=0.01$). Nezaposlenost je bila veća zdravih osoba (72%) u odnosu na bolesnike sa pSS (40%) ($p=0.001$), dok je većina bolesnika sa pSS (68%) živelo u gradskoj sredini u odnosu na zdrave osobe (52%) ($p=0.003$). Nije postojala razlika među grupama u bračnom statusu ispitanica, socijalnim odnosima i zadovoljstvu porodičnim odnosima ($p>0.05$). Polovina pSS bolesnika je bila bez udruženih bolesti (komorbiditeta), dok je 20% pSS imalo 2 i više komorbiditeta (kardiovaskularne bolesti, diabetes mellitus, neuroze, hipotireoza) što je statistički češće u odnosu na zdrave osobe (5,6%) ($p=0.01$).

Analizom psiholoških profila ličnosti utvrđeno je da su pSS bolesnici imali veći stepen *Neuroticizma* ($p=0.007$), niži stepen *Extraversije* ($p=0.003$) i *Otvorenosti ka novim iskustvima* ($p=0.006$) u odnosu na zdrave osobe ($p<0.05$). Nije postojala statistički značajna razlika u profilima ličnosti između pSS i RA bolesnika ($p>0.05$). U poređenju sa zdravim osobama, bolesnici sa pSS su u okviru *Neuroticizma* imali veći stepen osećanja gneva i ogorčenosti ($p<0.001$), depresivnosti ($p<0.001$) i osetljivosti na stres ($p<0.05$). U okviru *Ekstraverzije* bolesnici sa pSS su ispoljavali manju emocionalnost ($p<0.05$) i druželjubivost ($p<0.01$) i niži stepen intelektualne radoznalosti i odnosa prema vrednostima u okviru *Otvorenosti za nova iskustva* ($p<0.01$). Nakon dodavanja potencijalnih prediktora utvrđeno je da su osobe bez bračnog partnera imale veći stepen *Neuroticizma* ($\beta=0.158$; $p=0.043$). Mlađe životno doba ($\beta=-0.168$; $p=0.018$) i veće zadovoljstvo porodičnim odnosima ($\beta=0.153$; $p=0.031$) su bili udruženi sa većim stepenom *Ekstraverzije*. Otvorenost za nova iskustva je bila udružena sa mlađim uzrastom ($\beta=-0.245$; $p=0.000$), nivoom edukacije ($\beta=0.235$, $p=0.001$) i većim zadovoljstvom sa porodičnim odnosima ($\beta=0.161$; $p=0.014$). Komorbiditet nije bio udružen sa psihološkim karakteristikama obolelih od pSS ($p>0.05$).

Zaključci: U našem ispitivanju bolesnici sa pSS su bili emocionalno nestabilni, skloni negativnim osećanjima i sa slabim kapacitetom za prevazilaženje stresa, introvertni i manje otvoreni za nova iskustva u odnosu na zdrave osobe. Psihološki profil pSS bolesnika je bio sličan profilu RA bolesnika što ukazuje na mogućnost da određeni psihološki profili imaju sklonost ka razvoju autoimunskih bolesti. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima dosadašnjih istraživanja. Zbirna analiza 4 prospektivne studije koje su ispitivale odnos između najčešćih hroničnih bolesti (kardiovaskularni morbiditet, cerebrovaskularni insult, diabetes mellitus, karcinomi, respiratorne bolesti) i psiholoških karakteristika procenjenih 5-faktorskim modelom pokazala je smanjenje Ekstraverzije, Otvorenosti za nova iskustva, Savesnosti i porast Neuroticizma kod obolelih osoba [10]. Upravo je porast Neuroticizma možda najvažnija psihološka karakteristika za razvoj bolesti, jer je destruktivna osobina, sa tendencijom doživljanja negativnih emocija što doprinosi opštoj vulnerabilnosti organizma i smanjenoj adaptaciji na stres. Ovo je prva studija koja je u analizi psiholoških karakteristika pSS bolesnika koristila jedan od najčešće korišćenih modela tzv. 5-faktorski model ličnosti. U našem ispitivanju godine starosti, nivo edukacije, bračni status i zadovoljstvo porodičnim odnosima su bili udruženi sa pojedinim psihološkim karakteristikama obolelih od pSS.

Krajnji zaključak je da su psihološke karakteristike obolelih i pojedini sociodemografski podaci važni i treba ih uzeti u obzir pri pravljenju strategije za lečenje svakog bolesnika ponaosob.

Literatura:

1. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-31.
2. Shen CC, Yang AC, Kuo BI, Tsai SJ. Risk of psychiatric disorders following primary Sjogren syndrome: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheum* 2015; 42:1203-8.
3. Axelsson M, Brink E, Lundgren J, Lotvall J. The influence of personality traits on reported adherence to medication in individuals with chronic disease: an epidemiological study in West Sweden. *PloS One* 2011;28:6:e18241.
4. Santiago T, Geenen R, Jacobs JW, Da Silva JA. Psychological factors associated with response to treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2015;21(2):257-69.
5. Carver CS, Connor-Smith J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol* 2010;61:679-704.
6. Martinez MP, Sanchez AI, Miro E, Medina A, Lami MJ. The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. *J Clin Psychol Med Settings* 2011;18:380-91.
7. Bucort E, Martaille V, Mulleman D, Goupille D, Joncker-Vannier I, Huttenberger B et al. Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 2017;84:203-7.
8. Seror R, Theander E, Brun JG, et al; on behalf of the EULAR Sjogren s syndrome Task Force. Validation of EULAR primary Sjogren syndrome disease (ESSDAI) and patients indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859-66.
9. Costa PTJ McCae RR. *The Revisited NEO Personality Inventory (NEOPI-R) and NEO Five-Factor Inventory: Professional Manual* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources 1992.
10. Jokela M, Hakulinen C, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Personality change associated with chronic diseases: pooled analysis of four prospective cohort studies. *Psychological Medicine* 2014;44:2629-40.

UZROCI LOŠE ADHERENCE IZ UGLA LEKARA I BOLESNIKA

MIRJANA LAPČEVIĆ¹, IVICA JEREMIĆ²

¹*Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije, DZ Voždovac, Beograd*

²*Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Adherenca predstavlja stepen poštovanja lekarskih saveta od strane pacijenta, pri čemu su saveti koje upućuje lekar nastali uz aktivno učešće pacijenta i uvažavanje njegovih odluka. Adherenca je presudan činilac u toku i ishodu hroničnih bolesti, kao što je reumatoidni artritis. Metotreksat je ključni lek za lečenje reumatoidnog artritisa, a neodgovarajuća adherenca pogoršava ishod bolesti i često rezultira primenom potencijalno toksičnijih ili mnogo skupljih lekova. Iz tog razloga identifikacija faktora koji dovode do loše adherence može povoljno da utiče na tok bolesti i smanjenje troškova lečenja.

Cilj istraživanja je bio da se direktno uporedi opažanje bolesnika i lekara (subjektivan doživljaj) u vezi sa: prevalencom neadherencije, udruženošću neadherencije sa određenim demografskim karakteristikama i karakteristikama osnovne bolesti i konkomitantnih oboljenja i razlozima zbog kojih se neadherencija najčešće javlja. Istraživanje je sprovedeno u tri ustanove: Institut za reumatologiju Beograd, Institut "Niška Banja", Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad u periodu od januara do marta 2017. godine. Upitnik je popunilo 200 bolesnika prosečne starosti 59 godina, od koji je bilo 87,7% žena. Najviše ispitanika (58%) je bilo sa srednjim obrazovanjem, 77% je bilo u braku, polovina su bili penzioneri, četvrtina zaposleni i isto toliko je bilo nezaposlenih. Četvrtina je bila radno sposobna, polovina delimično radno nesposobna, 22% radno nesposobna. Prosečna dužina trajanja bolesti iznosila je 9 godina; kod 78,5% dijagnoza je postavljena u prvoj godini bolesti. Najčešći komorbiditet su bile kardiovaskularne bolesti. Medijana vizuelne analogne skale opšteg zdravstvenog stanja po proceni pacijenata iznosila je 4, dok je po proceni lekara iznosila 3. Nije bilo statističke značajne razlike (SZR) između pacijenata i lekara u percepciji dužine trajanja terapije metotreksatom (6,3 godine), načinu aplikacije leka, početnoj dozi leka (medijana 10 mg) i trenutnoj dozi leka (medijana 15 mg). Pacijenti su tvrdili (statistički visoko značajno $P < 0.001$ -SVZ) da manje koriste kortikosteroide, u odnosu na mišljenje lekara (17,9% vs. 27,7%), dok su se i lekari i pacijenti složili u pogledu dužine trajanja biološke terapije (medijana 3 godine). Pacijenti su SVZ češće tvrdili da prema uputstvu uzimaju propisanu terapiju (88,6%) u odnosu na mišljenje lekara (79,58%), dok nije bilo razlike u tvrdnji da uzimaju propisanu terapiju jer se osećaju bolje. SVZ više pacijenata je navelo da se ne usuđuju da propusti propisanu terapiju (83,42%) u odnosu na mišljenje lekara (62,5%). SVZ pacijenti su tvrdili da zbog poverenja u reumatologa uzimaju propisanu terapiju-96,36% u odnosu na mišljenje 80,21% lekara. SVZ više pacijenata je tvrdilo da ne voli da uzima terapiju i da bi rado odustali od nje (48,44%), nego što to smatraju lekari (42,71%). Lekari su smatrali da pacijenti SVZ češće ne uzimaju terapiju u određenim okolnostima (60,5%) nego što su to tvrdili pacijenti (34,5%). Pacijenti SVZ ređe veruju da se usled neredovne terapije simptomi bolesti pogoršavaju-54,0% za razliku od 86,8%lekara. Pacijenti su bili SVZ češće zabrinuti zbog uzimanja propisane terapije i mogućih neželjenih efekata u odnosu na mišljenje lekara. Ne postoji razlika u tvrdnji da su pacijenti dobro upoznati sa propisanom terapijom. SVZ više pacijenta je izjavilo da bi volelo da detaljnije priča o terapiji sa svojim lekarom-47,9%, nego što su to smatrali lekari (37,0%). Lekari su smatrali da je 79% pacijenata uzimalo tačno propisanu terapiju u poslednje dve nedelje, dok je to tvrdilo 92% pacijenata-VSZ. Lekari su smatrali da 30,7% pacijenata nikada ne preskoči terapiju zbog neželjenih efekata, dok je to tvrdilo 59,1% pacijenata (VSZ). Takođe VSZ više lekara je smatralo da pacijenti samoinicijativno smanjuju dozu leka, zaboravljaju da uzmu lek i da ne uzimaju terapiju kako je propisano u odnosu na odgovore pacijenata. Neadherenca od 11.3%

proizilazi kao zaključak kombinacije različitih odgovora na pet predhodnih pitanja. Čak 28,0% pacijenata je smatralo da sa svojim lekarom retko razgovara o neželjenim dejstvima terapije, dok je to izjavilo 19,9% lekara (VSZ).

Na osnovu ovog upitnika možemo da zaključimo da lekari često nisu svesni činjenice koliko pacijenata uzima lek zato što ima poverenja u svog reumatologa i da često smatraju da je adherence značajno manja, nego što to tvrde pacijenti. Sa druge strane nedovoljan broj pacijenta je svestan činjenice da se bolest pogoršava ako se terapija ne uzima redovno i u tačno propisanoj dozi. Kao jedan od glavnih razloga preskakanja terapije bi mogao da bude zabrinutost velikog broja pacijenata zbog neželjenih dejstava leka kao i to da nedovoljno razgovaraju sa svojim lekarom o neželjenim efektima terapije. Veoma je važna činjenica da pacijenti veruju reumatologu i tu činjenicu treba iskoristiti u izgradnji mosta poverenja između reumatologa i pacijenta kao bi se obezbedila što bolja adherence i popravio ishod lečenja.

FIBROMIJALGIJA

MIRJANA VESELINOVIĆ

Fakultet Medicinskih Nauka, Univerzitet u Kragujevcu,

Fibromijalgija predstavlja hronični bol rasprostranjen po celom telu, koji se pojačava palpacijom određenih osetljivih tačaka.

Fibromijalgični sindrom je čitav skup simptoma i znakova koji prate bolnu osetljivost pojedinih regija, a mogu postojati i sami, van perioda karakteristične bolne osetljivosti. Procenjeno je da fibromijalgični sindrom pogađa 2-4% populacije, te da je odnos 9:1 u korist žena (1).

Uzrok fibromijalgije je i dalje nepoznat. Postoje brojne hipoteze. Najznačajnija, potvrđena fMR:Centralna senzitivizacija -abnormalnosti u provođenju bolnih senzacija descedentnim i ascendentnim putevima. Sa jedne strane, bolni signali koji stižu sa periferije su pojačani – centralna amplifikacija; sa druge oboleli od fibromijalgijom imaju niži prag bola, pa bolne nadražaje doživljavaju znatno intenzivnijim nego što oni zapravo jesu – hyperalgesia, ili stimuluse koji obično ne izazivaju osećaj bola doživljavaju kao intenzivan bol – alodinija. Disfunkcija autonomnog nervnog sistema je mogući uzrok fibromijalgije – abnormalna regulacija bolnih nadražaja usled promena u CNS-u i PMN i hronični tok bolesti dovode i do aktivacije simpatikusa, pa ovi pacijenti često imaju poremećaje srčanog ritma, otežano disanje, varijacije krvnog pritiska, poremećaj u radu creva. Prema dopaminska hipoteza uzrok fibromijalgije je hypodopaminergia (poremećaj u dopaminskoj neurotransmisiji). Dopamin je kateholamin koji reguliše percepciju bola i prirodnu analgeziju. Kontroverzna serotoninaska hipoteza nastala na osnovu nalaza deficijencije serotoninina u krvi i cerebrosposinalnoj tečnosti pojedinih pacijenata sa sindromom fibromijalgije. Serotonin je neurotransmitter važan za regulaciju sna, raspoloženja, koncentracije i bola; Klinički dokazi vezuju depresiju i fibromijalgiju. Dvodimenzionalnost bolne osetljivosti objašnjava ovu vezu: senzorna (jačina i lokalizacija bola) i afektivno-motivaciona dimenzija (percipira bol kao neprijatnost i dominira kod pacijenata sa fibromijalgije i depresivnim sindromom. Aktuelna hipoteza uroka fibromijalgije je neuralno – vaskularna. Biopsija kože šake pacijenata koji pate od fibromijalgije, pokazala je prisustvo velikog broja tzv. arteriolo- venularnih šantova, koji navodno, osim što regulišu protok krvi, utiču i na svesni osećaj dodira i bola (2,3).

Dokazano je da se mozak pacijenata koji boluju od fibromijalgije funkcionalno i strukturno razlikuje od mozga zdravih osoba, ali nije još uvek razjašnjeno da li su simptomi fibromijalgije posledica tih anomalija ili su oni zajedno posledica nekog nepoznatog uzroka (najverovatnije preživljeni stres u detinjstvu ili konstantni dugotrajni stres. Stres je važan činilac “začaranog kruga” fibromijalgije, koji uz mišićnu napetost, hronični umor i fizičku neaktivnost čini fibromijalgični bol rezistentnim na lečenje. Prateći simptomi fibromijalgie: hronični umor, poremećaj spavanja, ukočenost zglobova. Ipak, najznačajniji komorbiditet predstavljaju psihičke smetnje i to na prvom mestu anksiozno- depresivni sindrom, pa se fibromijalgija smatra muskuloskeletnim i neuropsihijatrijskim oboljenjem. Veliki broj pacijenata ima karakteristične kognitivne disfunkcije (fibrofog): poremećaj koncentracije, memorije, pažnje, kordinacije. Komorbiditet koji prati fibromijalgični sy je skup raznovrsnih simptoma: miofacijalni bolni sy, difuzne parestezije, poremećaji motiliteta creva i iritabilni kolon, genitourinarnog sistema, interst. cistitis, kožne promene, glavobolja, mioklonus, palpitacije, steno-kardije, hipoglokemija, gojaznost (4).

Pedijatrijska fibromijalgija ili Primarni Juvenilni fibromijalgični sindrom odlikuju je isti simptomi i znaci bolesti kao kod odraslih. Ređe se javlja, ali je važno postaviti adekvatnu dijagnozu. Uzroci su: genetske i anatomske aberacije, poremećaji spavanja, trauma i stres - posebno narušeni

porodični odnosi (bolest, smrt, razvod, svađe, nasilje, alkoholizam). Najčešći pridruženi simptomi su: depresija, glavobolja, anksioznost, nesanica, iritabilni kolon, hronični umor. Terapijski pristup je takođe multidisciplinarni, s tim da deca zahtevaju ozbiljniji psihološki tretman (5).

Iako je FM priznata i šifrovana kao dijagnoza (M79.7) od strane najuticajnijih internacionalnih institucija, nedostatak objektivnih testova i mernih instrumenata ostavlja prostor za dalju kontoverzu, koja je oduvek pratila ovo stanje i same pacijente koji zahtevaju puno pažnje i vremena za relativno skromne rezultate lečenja

Američki Koledž za Reumatologiju (ACR), 1990. godine, postavlja dva osnovna dijagnostička kriterijuma za FM:

- Bol rasprostranjen po celom telu koji traje duže od tri meseca – zahvata sva 4 kvadranta (bolne senzacije treba da budu prisutne sa leve i desne strane, iznad i ispod struka)

- Najmanje 11 bolno osetljivih tačaka od mogućih 18, na palpaciju (pritisak=4kg)

Mnogi autori su kritikovali navedene kriterijume i smatrali da nisu adekvatni jer uzimaju samo bol u obzir, ignorišući sve ostale značajne simptome fibromijalgije. U praksi se takođe pokazalo da više od 80% pacijenata sa fibromijalgije ima samo nekoliko bolno osetljivih tačaka u trenutku pregleda.

ACR, 2010.god INE, postavlja nove kriterijume za dijagnozu fibromijalgije, koji uključuju i simptome vezane za poremećaje sna, kognitivne disfunkcije i sindrom hroničnog umora. Simptomi su kvantifikovani pomoću funkcionalnih testova i upitnika: WPI (Widespread Pain Index) i SS (Sy Severity Score). Umesto palpacije bolnih tačaka pacijent sam opisuje u kom je od navedenih 19 regiona na telu osećao bolove tokom poslednjih nedelju dana. Svaki region nosi po 1 poen (19 max). SS je drugi deo evaluacije gde pacijent sam ocenjuje intenzitet određenog sy (0-3): kognicija, spavanje, rad creva, umor, mučnina, glavobolja, nervoza, rasejanost, gubitak koncentracije itd. 0 - bez problema; 1- slabije zastupljen sy, blag, povremen; 2- povremeno zastupljen sy, umerenog intenziteta; 3 - konstantan sy, jakog intenziteta(6).

Predložene su dodatne izmene navedenih kriterijuma 2011. god. Sada dijagnoza zavisi samo od procene pacijenta i nije neophodno prisustvo lekara prilikom popunjavanja upitnika (SS). Dodata su tri nova pitanja vezano za depresiju, glavobolju i bol u abdomen. Ukupan maksimalan zbir je : WPI (19) + SS (12) = 31. Ukoliko pacijent ima ≥ 13 poena postoji mogućnost da razvije fibromijalgije. Dijagnoza FM postavlja se u slučajju:

1. WPI ≥ 7 ; SS ≥ 5 ili WPI: 3 - 6 poena; SS ≥ 9 ;
2. Da su simptomi prisutni najmanje tri meseca;
3. Da pacijent nema neko drugo oboljenje koje bi objasnilo postojeće sy.

Fibromijalgija je hronična bolest nepoznatog uzroka sa simptomima koji se razlikuju od pacijenta do pacijenta i promenljivog su karaktera, tako da je nelogično očekivati da će jedan vid terapije uspeti da ostvari zadovoljavajući efekat. Različite terapijske procedure deluju pozitivno na redukciju simptoma kod ovih pacijenata. Najbolji efekti zabeleženi su kod primene:

- kineziterapije, posebno hidro-kinezi terapije;
- edukacije i kognitivno-bihejvioralnog tretmana;
- farmakoterapije.

Dokazano je da su osobe sa BMI>30 osetljivije na bolne nadražaje i da imaju lošiji skor prilikom testiranja parametara kvaliteta života. Dobro izbalansirana dijeta koja podrazumeva povećan unos antioksidanasa može pozitivno da utiče na smanjenje simptoma i poboljšanje kvaliteta života pacijenata sa fibromijalgijom.

FDA je do sada odobrila tri leka za lečenje fibromijalgije: pregabalin (Lyrica) i duloxetine (Cymbalta) koji smanjuju bol kod ovih pacijenata, ali ne utiču na smanjenje pridruženih simptoma i milnacipran koji je pokazao povoljan efekat kako na bol, tako i na veći broj pridruženih simptoma.

Kombinacija Tramadol+Paracetamol dala je izuzetne rezultate i veoma malo sporednih efekata kao i upotreba miorelaksanasa (7-9).

Idealna je individualna terapija fibromijalgije, do koje zajedno dolaze lekar i pacijent. Svaki pacijent ima jedinstven skup simptoma i trebalo bi mu pružiti prilagodljiv i personalizovan, a ne uniforman terapijski protocol.

Literatura

1. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (3): 944–52.
2. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129 (8): 2017–28.
3. Winfield JB . Fibromyalgia and related central sensitivity syndromes: twenty-five years of progress. *Semin. Arthritis Rheum.*2007; 36 (6): 335–8.
4. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol* 1988;15 (8): 1271–3.
5. Anthony KK, Schanberg LE. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(2):165-71
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):600-10.
7. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. In Moore, Maura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD007076.
8. Holman AJ, Myers RR . A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52 (8): 2495–505.
9. Glombiewski JA, Bernardy K, Häuser W. Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013;2013:962741.

PUŠENJE KAO FAKTOR RIZIKA ZA HRONIČNE NEZARAZNE BOLESTI (HNB) I ULOGA ZDRAVSTVENIH RADNIKA U PREVENCIJI

BILJANA KILIBARDA

Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“

Upotreba duvana je vodeći preventabilni faktor rizika za brojne hronične nezarazne bolesti (HNB), uključujući i maligne bolesti. Gotovo svaki drugi pušač umre od bolesti izazvanih pušenjem, pri čemu se kod polovine radi o prevremnoj smrti, u srednjim godinama života. Posledice korišćenja duvanskih proizvoda su dramatične. U svetu, svake godine od bolesti izazvanih upotrebom duvana ili izlaganjem duvanskom dimu umre blizu 7 miliona osoba, od čega 80% u manje razvijenim zemljama. Samo u EU svake godine 650.000 stanovnika umre zbog bolesti povezanih sa pušenjem, a još 13 miliona stanovnika je bolesno od ozbiljnih, hroničnih bolesti koje su povezane sa upotrebom duvana. Kontrola duvana je upravo zbog toga jedan od javnozdravstvenih prioriteta u EU još od 1987. godine, a sprovedene mere su značajno doprinele smanjenju učestalosti pušenja.

Učestalost pušenja u Srbiji se već dugi niz godina održava na zabrinjavajuće visokom nivou, iznad je evropskog proseka i u 2013. godini je iznosila 34,7% u populaciji starijoj od 15 godina. Pored visoke učestalosti pušenja među stanovništvom, visoka je i izloženost duvanskom dimu. Rezultati Istraživanja zdravlja stanovništva 2013. godine pokazuju da je više od polovine stanovništva (54,4%) starijeg od 15 godina izloženo duvanskom dimu u zatvorenom prostoru i da je skoro isto toliko (47,1%) nepušača zabrinuto zbog štetnih posledica duvanskog dima po sopstveno zdravlje.

Merama kontrole duvana koje su u skladu sa Okvirnom konvencijom o kontroli duvana Svetske zdravstvene organizacije smanjuju se učestalost upotrebe i negativne posledice izazvane upotrebom duvanskih proizvoda.

Zdravstveni radnici i saradnici imaju značajnu ulogu u kontroli duvana koja nije uvek prepoznata u dovoljnoj meri, te se ovaj resurs ne koristi uvek na adekvatan način za smanjenje učestalosti pušenja. Iz navedenih razloga će pored prezentovanja podataka o povezanosti pušenja i HNB, tokom izlaganja biti predstavljene najznačajnije mere kontrole duvana i mogućnosti učešća zdravstvenih radnika različitih profila u kontrolu duvana kako bi se ujedno i motivisali za aktivnije uključivanje u suzbijanje učestalosti pušenja i izloženosti duvanskom dimu.

TERAPIJSKI PROTOKOL ZA PRIMENU METOTREKSATA (MTH) KOD ZAPALJENSKIH REUMATSKIH BOLESTI

BILJANA ARSIN, *viša medicinska sestra*
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Ovaj protokol je dizajniran da omogući siguran i efikasan okvir za propisivanje i primenu MTH, a lekaru omogućava da odabere individualnu dozu. Reumatizam prati čovečanstvo od najranijih vremena i javlja se u svim starosnim dobima. Reumatske zapaljenske bolesti imaju hroničan progresivan tok. Perzistentna upala zglobova izaziva razaranje zglobova, kontrakture, ankiloze i teške deformitete. U lečenju obolelih učestvuje tim stručnjaka, a posebno je značajna aktivna uloga i saradnja porodice i samog bolesnika.

Cilj: Osnovni cilj je rana dijagnoza, adekvatna terapija, zaustaviti napredovanje oboljenja i sačuvati osnovne funkcije zglobova.

U terapijskim protokolima Metotreksat zauzima značajno mesto i dozira se individualno u vidu tableta ili u vidu injekcije. Veoma je važno razviti svest, kako kod zdravstvenih radnika, tako i kod bolesnika i njegove porodice o značaju redovne primene leka, prepoznavanju neželjenih efekata kao i mogućih komplikacija.

Metode rada: Timski rad. Zdravstveno-vaspitni rad i sa zdravstvenim radnicima i sa obolelima o značaju prihvatanja bolesti i značaja aktivnog učešća u lečenju. Upućivanje i povezivanje obolelih na određena udruženja koja se bave njihovih problemom. Organizovanje edukativnih predavanja za zdravstvene radnike i obolele.

Zaključak: Samo zajedničkim snagama zdravstvenih radnika i obolelih je moguće istrajati u borbi protiv bolesti. Reumatske bolesti su uporne i težak neprijatelj. Ne smemo zanemariti i potiskivati u drugi plan. Potiskivanje problema je kao bumerang koji se višestruko vraća.

PRIMENA ORALNIH CITOSTATIKA U REUMATOLOGIJI, BEZBEDNO RUKOVANJE LEKOM

JELICA MIŠIĆ, *viša medicinska sestra*
Institut za reumatologiju, Beograd

Potencijalna opasnost zbog rukovanja oralnim citotoksičnim lekovima, odnosi se kako na medicinske sestre u bolničkim uslovima tako i na članove porodice u kućnim uslovima pacijenata.

Pacijenti oboleli od reumatoidnog artritisa u terapiji imaju Metotreksat, koji se može primenjivati kao tableta ili kao injekcija. Primena leka je konforna, ali podrazumeva mere opreza i zaštite. Preporuke za ličnu zaštitu i mere predostrožnosti prilikom rukovanja opasnim lekovima su duple rukavice, zaštitni mantil, zaštita respiratornih organa, ventilacioni uređaj sa kontrolisanim vazduhom.

Značajno je da se pacijenti upoznaju sa lekom i da prihvate savete i uputstva o bezbednoj primeni leka. Kako da čuvaju lek, posebno ako u kući ima male dece, da se pridržavaju propisane doze. Nakon uzimanja tablete bez rukavica-obavezno da operu ruke. Nakon odlaska u toalet da se toalet proветри, a pacijentima muškog pola savet je da sedeći koriste toalet. Savet za oba pola u reproduktivnoj dobi, a posebno ako žele proširenje porodice, obavezno da obave razgovor sa svojim doktorom. Mogućnost inkompatibilnosti sa drugim lekovima. Praćenje toksičnih efekata leka i blagovremeno preduzimanje odgovarajućih mera.

U zdravstvenim ustanovama Srbije se nedovoljno i nedosledno primenjuje zaštita u radu sa citotoksičnim lekovima. Takođe u Republici Srbiji još uvek ne postoji regulativa, a ni nacionalni vodič za bezbedno rukovanje citotoksičnim lekovima.

VAŽNO JE ZAPAMTITI

BOJANA PAVLOVIĆ, *med. sestra*
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Biološka terapija se u Srbiji primenjuje od 2006. god. Trenutno je za lečenje naših bolesnika dostupno 7 bioloških lekova. Tri leka se primenjuju s.c, a ostala 4 i.v. Neophodno je da naši bolesnici budu edukovani.

Cilj: Naš cilj je da smanjimo aktivnost bolesti i da bolesnik bude u remisiji. Da bi ostvarili svoj cilj neophodno je redovno praćenje obolelog, redovno uzimanje terapije i pravilan edukacija obolelog.

Metode rada: Redovno praćenje aktivnosti bolesti. Preventiva i dopunska dijagnostika. Učešće obolelog u svom lečenju. Timski rad. Zdravstveno vaspitna edukacija obolelog, kao i članova porodice.

Uputiti obolele na mogućnost učlanjenja u udruženje obolelih.

Zaključak: Timskim radom zdravstvenih profesionalaca, obolelih, porodice i udruženja dolazimo do zajedničkog cilja, pravilne primene terapije i remisije.

ULOGA AMBULANTE ZA KLINIČKA MERENJA U LEČENJU OBOLELIH OD REUMATSKIH ZAPALJENSKIH BOLESTI

MARIJANA KUSLEV, *viši fizioterapeut*
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Reumatske bolesti su velika grupa oboljenja koja najčešće zahvata sistem za kretanje čoveka (kosti, zglobove, mišiće...). To su bolesti koje imaju hroničan progresivan tok. U cilju postavljanja rane dijagnoze i praćenja aktivnosti bolesti, osnovana je ambulanta za klinička merenja (AKM).

Cilj: Cilj ove ambulante je merenje i praćenje aktivnosti bolesti pomoću specifičnih pokazatelja/upitnika. Edukacija bolesnika i podizanje svesti i znanja o RA, značaju ranog otkrivanja, lečenja i redovnih kontrola, radi očuvanja i poboljšanja funkcionalne sposobnosti i kvaliteta života samih pacijenata.

Metode rada: U AKM rade posebno obučeni medicinski radnici, timski. Pacijent pre pregleda kod lekara, dolazi u AKM. Popunjava upitnike u zavisnosti od dijagnoze i vrši se pregled zglobova. Pacijent na VAS (vizuelno analogna skala), ocenjuje aktivnost bolesti brojevima 0-10. Zatim popunjava HAQ (upitnik o funkcionalnoj sposobnosti obolelog), RAQoL (upitnik o kvalitetu života obolelog).

Procena aktivnosti RA – DAS28:

- broj zglobova bolnih na pritisak
- broj otečenih zglobova
- brzina sedimentacije
- bolesnikova procena aktivnosti bolesti (VAS)

Procena aktivnosti AS:

- BASDAI (indeks aktivnosti bolesti)
- BASFI (upitnik o funkcionalnoj sposobnosti bolesnika)
- ASDAS (pokazatelj aktivnosti bolesti).

Procena aktivnosti PsA – DAS44:

- broj osetljivih zglobova
- broj otečenih zglobova
- brzina sedimentacije
- bolesnika procena aktivnosti bolesti (VAS)

Rezultati upitnika koji se popunjavaju u ovoj ambulanti spadaju u kriterijume, na osnovu kojih se odobrava biološka terapija i banjsko lečenje. Time, ambulanta za klinička merenja je postala važna karika u lečenju osoba obolelih od zapaljenskih reumatskih bolesti.

Zaključak: Aktivno učešće obolelog u lečenju, sa ciljem očuvanja funkcionalne sposobnosti, poboljšanja kvaliteta života i sprečavanje nastanka deformiteta i invaliditeta.

Pomoći pacijentima da se informišu i naučiti ih kako da žive novi život sa reumatskom zapaljen-skom bolešću.

Literatura:

1. Improvement criteria--clinical and statistical significance: comment on the article by Pincus and Stein. van Gestel AM, van Riel PL. *Arthritis Rheum* 2000 Jul;43(7):1658-60.
2. Evaluation of established rheumatoid arthritis. van Gestel AM, Stucki G. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999 Dec;13(4):629-44.
3. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Welsing PMJ, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LALM, Van Riel PLCM. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2009-17.
4. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. *Arthritis Rheum* 1998 Oct;41(10):1845-50.

AKREDITOVANI KURSEVI

KURS 1

¹Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademij, Medicinski fakultet VMA UO, Beograd

²Institut za radiologiju, Vojnomedicinska akademija Beograd

PUT DO RANE DIJAGNOZE SPONDILOARTRITISA

GORICA RISTIĆ¹, KSENIJA BOŽIĆ¹, JASENKA VASIĆ²

KRATAK SADRŽAJ: *Spondiloartritis (SpA) predstavlja grupu srodnih reumatskih bolesti uključujući: ankilozirajući spondilitis (AS), psorijazni artritis, artritis/spondilitis u inflamatornim bolestima creva i reaktivni artritis. S obzirom da u kliničkoj slici može da dominira zahvatanje aksijalnog skeleta ili perifernih organa, govorimo o predominantno **aksijalnom SpA** ili predominantno **perifernom SpA**. Pojam aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) obuhvata kako pacijente sa ranim, neradiografskim axSpA (nr-axSpA), tako i one sa radiografski potvrđenim axSpA, odnosno AS. Internacionalna grupa za SpA (ASAS- Assessment of SpondyloArthritis international Society) je nedavno definisala nove klasifikacione kriterijume, kako za aksijalni, tako i za periferni SpA. Prema kriterijumima za axSpA, pacijent sa bolom u leđima koji traje duže od 3 meseca i starosti ispod 45 godina u vreme početka simptoma, može da se dijagnostikuje kao axSpA ako ima najmanje jednu karakteristiku SpA uz, radiografski verifikovan sakroileitis ili prisustvo aktivne inflamacije sakroilijačnih zglobova na magnetnoj rezonanci. Kriterijumi za periferni SpA se primenjuju kod pacijenata sa perifernima artritismom, entezitismom i/ili daktilitismom. Magnetna rezonanca je metoda izbora za ranu dijagnozu zbog sposobnosti da detektuje inflamaciju mnogo pre pojave strukturnih promena.*

Ključne reči: *spondiloartritis, ankilozirajući spondilitis, sakroileitis, klasifikacioni kriterijumi*

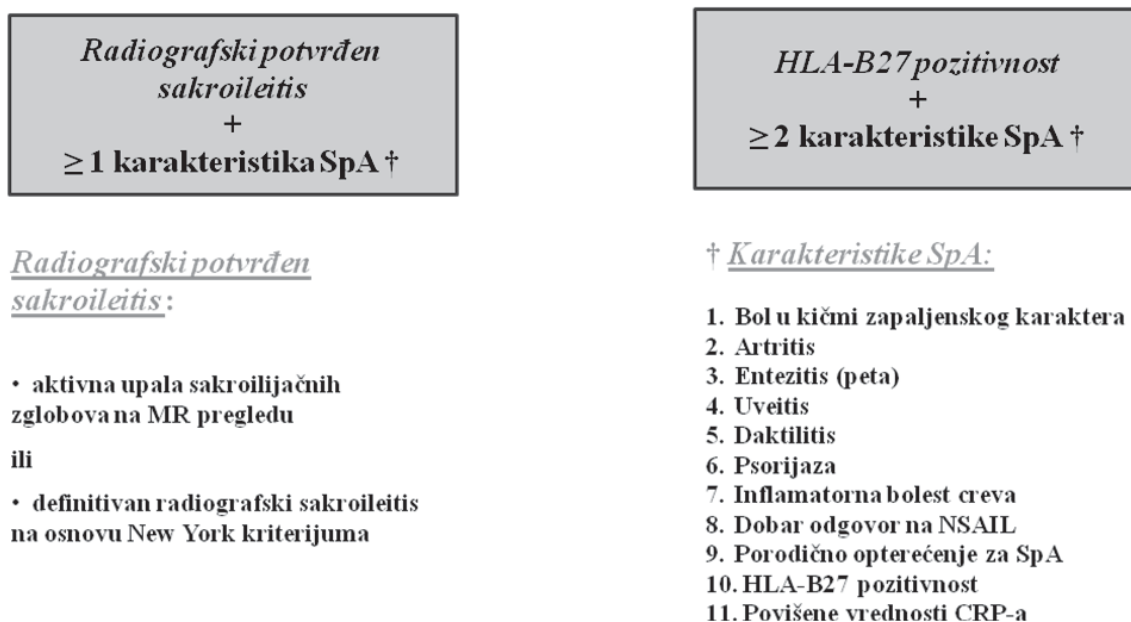
PUT DO RANE DIJAGNOZE AKSIJALNOG SPONDILOARTRITISA

GORICA RISTIĆ

Familija spondiloartritisa (SpA) predstavlja grupu srodnih oboljenja na osnovu genetske predispozicije i kliničkih manifestacija. Najznačajniji predstavnik ove grupe je ankilozirajući spondilitis (AS) koji je najduže poznata i najbolje definisana bolest. Dominantno zahvata aksijalni skelet dovodeći do teških deformacija kičme, mada se sreću i druge manifestacije bolesti, poput uveitisa i perifernog artritisa. Uprkos ovakvim saznanjima, mogućnosti za lečenje su bile značajno ograničene, jer se u postavljanju dijagnoze kasnilo godinama. Gledano kroz istoriju prošli smo: modifikovane New York kriterijume iz 1984. g. (sakroileitis na radiografiji, uz najmanje jedan klinički kriterijum), zatim Amor-ove kriterijume iz 1990.g. (genetska predispozicija, radiografski sakroileitis, klinički kriterijumi, povoljan odgovor na NSAIL), potom ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) kriterijume iz 1991. godine (zapaljenski bol u kičmi ili artritis uz prisustvo najmanje jednog od definisanih anamnestičkih ili kliničkih karakteristika) (1-3). Svi ovi kriterijumi su korisni za pacijente sa ispoljenom bolešću ali imaju značajna ograničenja u ranom stadijumu bolesti. U pokušajima da se bolest što ranije otkrije, kako bi se započela pravovremena terapija, 2009. godine su definisani novi tzv. ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) klasifikacioni kriterijumi za spondiloartritise (4). Za definisanje ovih kriterijuma uveden je potpuno novi pojam, tj. koncept aksijalnog spondiloartritisa (SpA), koji poput kišobrana pokriva: ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, artritis/spondilitis udružen sa zapaljenskim bolestima creva, reaktivni artritis i nediferentovani SpA. S obzirom da u kliničkoj slici ovih bolesti može da dominira zahvatanje aksijalnog skeleta ili perifernih organa onda, shodno tome, govorimo o „Predominantno aksijalnom SpA“ ili pak o „Predominantno perifernom SpA“ (5).

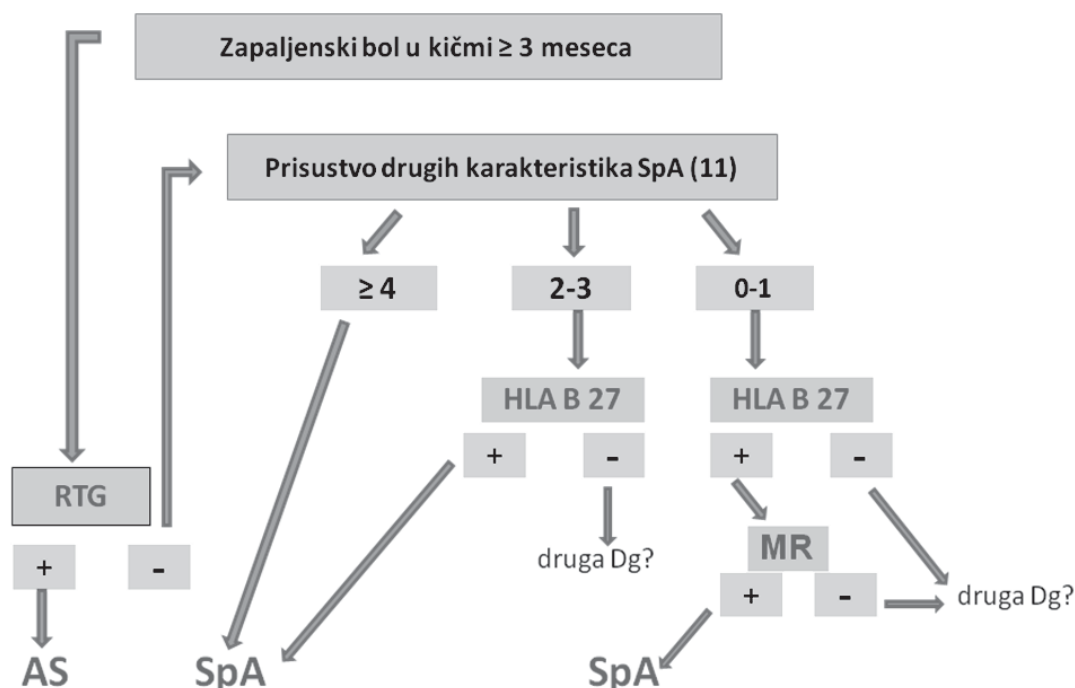
ASAS klasifikacioni kriterijumi za aksijalni spondiloartritis (axSpA) se primenjuju kod osoba sa bolom u kičmi koji traje ≥ 3 meseca, a koje su mlađe od 45 godina u vreme pojave prvih simptoma. Izuzetno je važno imati na umu da ovde govorimo o zapaljenskom, a ne mehaničkom bolu u kičmi. Pod bolom u kičmi zapaljenskog karaktera se podrazumeva bol sa prisustvom 4/5 sledećih karakteristika: 1) postepeni, podmukao, početak; 2) pojava prvih simptoma pre 40 godine; 3) bol se popravlja na fizičku aktivnost ili napor, 4) ne popravlja se u mirovanju; 5) bol se može javiti tokom noći, da budi bolesnika iz sna i smanjuje se posle ustajanja. Ovi bolesnici obično, uz bolove, navode i jutarnju ukočenost u sakralnom delu kičme koja je različitog trajanja, ali uglavnom duže od 30 minuta. Karakterističan je dobar odgovor na NSAIL. Nakon 24-48h od primene pune doze NSAIL, bol u kičmi je značajno manji ili je potpuno prestao. Upravo zbog ovakvih karakteristika, dijagnoza se postavlja kasno, kada se već razviju definitivne promene. Ovo je posebno bio slučaj kod bolesnika kod kojih je postajala samo zahvaćenost kičmenog stuba. Danas, upravo za ovu grupu bolesnika od neprocenjivog značaja je pregled magnetnom rezonancom, kojom može da se detektuje sakroileitis ili spondilitis u ranom stadijumu bolesti. Ovakav nalaz uz prisustvo samo još jedne od 11 karakteristika spondiloartritisa, omogućava ranu dijagnozu bolesti (Slika 1). Ukoliko pacijent nema radiografski potvrđen sakroileitis, a imamo HLA-B27 pozitivnost, onda moramo da dokažemo i prisustvo još najmanje dve, od 11 karakteristika SpA, da bi postavili ranu dijagnozu bolesti. Za većinu karakteristika je važno trenutno ili ranije prisustvo promene, koja je verifikovana od strane lekara (artritis, uveitis, daktilitis, inflamatorna bolest creva, psorijaza). Jedna od glavnih karakteristika ove grupe bolesti je entezitis koji je definisan kao trenutni ili ranije prisutan spontani bol ili osetljivost prilikom pregleda, na mestu pripoja Ahilove tetive ili plantarne fascije na kalkaneusu. Poseban značaj ima i porodično opterećenje za SpA, tj. prisustvo u I ili II liniji:

AS, psorijaze, akutnog uveitisa, reaktivnog artritisa, inflamatorne bolesti creva. Od laboratorijskih pokazatelja najsenzitivnijim markerom upale se smatra povišena vrednost C reaktivnog proteina uz isključenje drugih uzroka porasta CRPa



Slika 1: ASAS klasifikacioni kriterijumi za aksijalni spondiloartritis.

Razumevanje značaja zapaljenskog bola u kičmi i broja prisutnih karakteristika spondiloartritisa u slučaju izostanka radiografskih promena, kao i značaj MR pregleda, doveo je do novog dijagnostičkog algoritma za ranu dijagnozu spondiloartritisa (Slika 2).



Slika 2: Novi dijagnostički algoritam za SpA

PUT DO RANE DIJAGNOZE PERIFERNOG SPONDILOARTRITISA

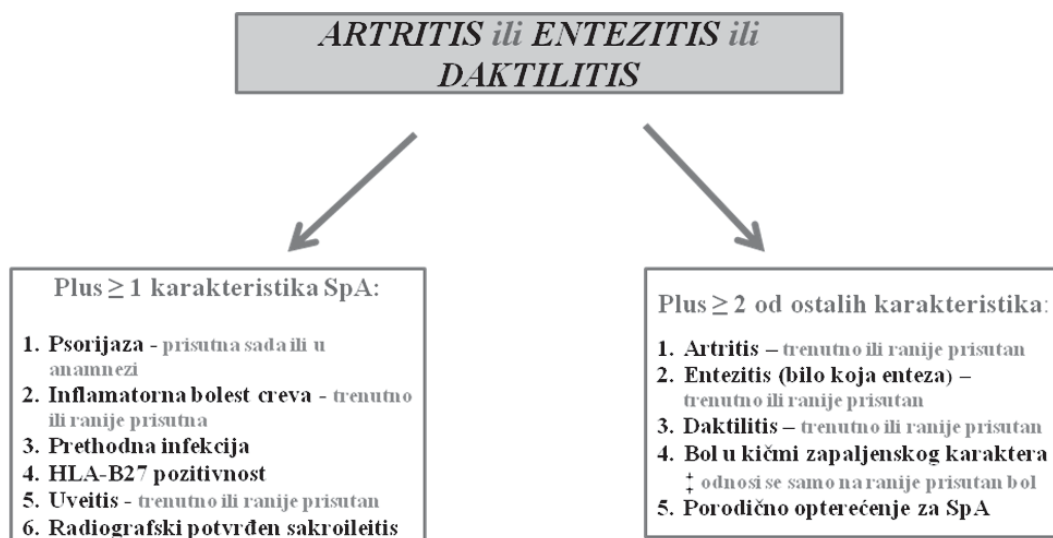
KSENIJA GARDAŠEVIĆ

Određen broj bolesnika pored aksijalne, ima i periferne manifestacije bolesti, s tim da se periferne manifestacije mogu ispoljiti pre, u isto vreme ili nakon utvrđivanja aksijalne bolesti.

Glavne manifestacije bolesnika sa perifernim spondiloartritisom (pSpA) su: **artritis** (najčešće asimetričan na donjim ekstremitetima), **entezitis i daktilitis**. U ovu grupu ubrajamo bolesnike sa psorijaznim artritisom, reaktivnim artritisom, artritisom u inflamatornim bolestima creva, kao one koji ne ispunjava definiciju za predhodno navedene forme SpA. Treba napomenuti, da kod određenog broja bolesnika psorijaza se može ispoljiti kasnije, dok predhodna infekcija ili inflamatorna bolest creva mogu biti asimptomatske u vreme ispoljavanja mišićno-skeletnih simptoma.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi se dijagnoza pSpA postavlja na osnovu simptoma bolesti i objektivnog fizikalnog nalaza, uz dopunska laboratorijska i morfološka ispitivanja. Klasične radiografije koštanog sistema pokazuju samo kasne strukturne promene uzrokovane zapaljenskim procesom i nisu korisne u ranoj dijagnozi bolesti. Ultrazvučnim pregledom ili nuklearnom magnetnom rezonancijom se mogu utvrditi entezitisi i periferni artritisi u ranoj fazi bolesti kao potpora dijagnozi (6).

Prema savremenim klasifikacionim kriterijumima grupe ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) (7), za dijagnozu perifernog SpA je osnovni kriterijum prisustvo artritisa, entezitisa ili daktilitisa, uz postojanje jednog od sledeća dva scenarija: 1) prisustvo jedne od sledećih odlika: uveitisa, psorijaze, inflamatorne bolesti creva, predhodne infekcije, pozitivnog HLA B27 antigena ili morfološki potvrđenog sakroileitisa ili 2) prisustvo najmanje dve od sledećih odlika: artritisa (ako bolesnik nije imao kao uključujući kriterijum), entezitisa (ako bolesnik nije imao kao uključujući kriterijum), daktilitisa (ako bolesnik nije imao kao uključujući kriterijum), ranijeg zapaljenskog lumbalnog bola ili pozitivne porodične anamneze za SpA (Slika 3).



‡ Kod pacijenta sa trenutno prisutnim bolom u kičmi zapaljenskog karaktera treba primeniti kriterijume za aksijalni SpA

Slika 3: ASAS klasifikacioni kriterijumi za periferni spondiloartritis

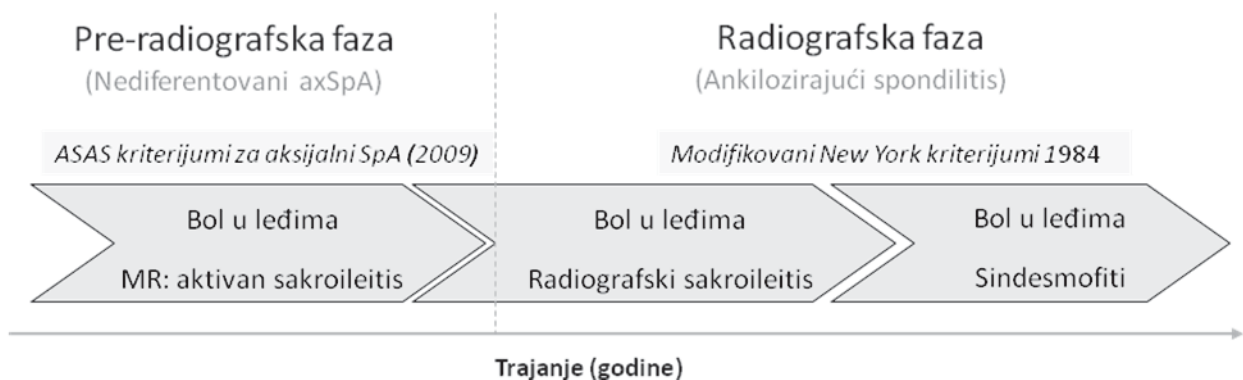
Pojedini autori smatraju da za ranu dijagnozu psorijaznog artritisa su funkcionalniji CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) kriterijumi koji se primenjuju u kliničkim istraživanjima i epidemiološkim studijama (8). Prema CASPAR kriterijumima, dijagnoza psorijaznog artritisa se postavlja kod bolesnika sa zapaljenskom bolesti zglobova (zglobovi, kičma ili enteze) uz prisustvo

najmanje tri poena od sledećih pet odlika: 1) sadašnja psorijaza (2 poena, dok se ostale broje 1 poen), predhodno ispoljena psorijaza ili postojanje psorijaze u porodici, 2) daktilitisa 3) radiološki utvrđenih jukstaartikularnih novih koštanih formacija 4) seronegativnosti i 5) distofije nokatnih ploča.

MESTO MAGNETNE REZONANCE U RANOJ DIJAGNOZI SPONDILOARTRITISA

JASENKA VASIĆ

Gledano kroz prizmu radiologa, možemo da govorimo o tzv. „Preradiografskoj fazi“ i „Radiografskoj fazi“ spondiloartritisa (Slika 4). Poznato je da smo, prema ranije definisanim kriterijumima (Modifikovani New York kriterijumi iz 1984.g.), postavljali dijagnozu spondiloartritisa tek u kasnoj fazi bolesti, uglavnom na osnovu promena na klasičnim radiografijama. Pojavom magnetne rezonance i shvatanjem njenog značaja u detekciji ranih inflamatornih promena, kako na SI zgloboima, tako i na kičmi, uloga radiologa u ranoj dijagnozi ovih bolesti se značajno promenila (9). Danas znamo da je specifičnost i senzitivnost magnetne rezonance u dijagnostici spondiloartritisa izuzetno visoka, oko 90%. Interpretacijom nalaza od strane radiologa koji se predominantno bave muskuloskeletnom radiologijom senzitivnost nalaza može biti i veći od 90%.



Slika 3: Tranzicija od rane do kasne faze aksijalnog spondiloartritisa (axSpA).

Primena MR u ranoj fazi bolesti omogućava postavljanje dijagnoze axSpA u preradiografskoj fazi

U dijagnostici sakroileitisa u protokolima se najčešće koriste koronalna i aksijalna ravan, T1 sekvenca bez i sa supresijom masti i u izuzetnim slučajevima sa primenom paramagnetnog kontrastnog sredstva-gadolinijuma, T2 sekvenca, FRFSE sekvenca bez i sa supresijom masti ili STIR sekvenca. Kod akutnih inflamatornih promena sakroilijačnih zglobova u STIR i T1 sekvenci sa supresijom masti povišen je intenzitet signala. Promene su periartikularno, oko sakroilijačnih zglobova i simetrične su. Značajno je razlikovati edem kostne srži od masnih depozita kostne srži unutar sakralne i ilijačnih kostiju. Uz edem kostne srži vizualizuju se promene na sakroilijačnim zglobovima u vidu erozija i subhondralne skleroze. Može se vizualizovati i tečnost unutar zglobnih prostora, koja je u T1 niskog intenziteta signala, a u T2 visokog intenziteta signala. U pojedinim slučajevima potrebno je dati paramagnetno kontrastno sredstvo kako bi se jasno diferencirala diskretna količina fluida (10-11). Magnetna rezonanca pomaže u postavljanju dijagnoze, ali i praćenju terapije spondiloartropatije (12). U podmaklim stadijumima promene se mogu pratiti i MSCT pregledom.

Promene na aksijalnom skeletu u vidu prednjeg ili zadnjeg spondilitisa pratimo najčešće u sagitalnoj i aksijalnoj ravni u T1 sekvencama bez i sa supresijom masti, T2 FRFSE sekvenci bez i sa supresijom masti i STIR sekvenci. U pojedinim slučajevima primenjujemo i gadolinijum,

paramagnetno kontrastno sredstvo u T1 sekvenci. Kod hroničnih inflamatornih lezija na kičmi promene na kostima se mogu pratiti radiografijama ili MSCT pregledima.

Literatura

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1990;57(2):85–9.
3. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83.
5. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):375–80.
6. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7):1327-39
7. 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(1):25–31.
8. Taylor W; Gladman D; Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8):2665-73
9. Chary-Valckenaere I, d'Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011; 78:138–143
10. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:51–7
11. Guglielmi G, Cascavilla A, Scalzo G, et al. Imaging findings of sacroiliac joints in spondyloarthropathies and other rheumatic conditions. *Radiol Med (Torino)* 2011; 116:292–301
12. Goupille P, Pham T, Claudepierre P, et al. A plea for reason in using magnetic resonance imaging for the diagnostic and therapeutic management of spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2009; 76:123–125

SUMMARY

¹*Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija Beograd*

²*Institut za radiologiju, Vojnomedicinska akademija Beograd*

THE PATH TO EARLY DIAGNOSIS OF SPONDYLOARTHRITIS

GORICA RISTIĆ¹, KSENIJA BOŽIĆ¹, JASENKA VASIĆ²

Spondyloarthritis (SpA) describes a group of interrelated rheumatic conditions comprising ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis, arthritis/spondylitis with inflammatory bowel disease and reactive arthritis. Patients with SpA can be distinguished according to their clinical presentation as patients with predominantly **axial SpA** or with predominantly **peripheral SpA**. The term axial spondyloarthritis covers both patients with early, non-radiographic (nr-axSpA) and established, radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA), which is also termed ankylosing spondylitis (AS). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) has developed a new classification criteria for axial SpA and peripheral SpA. According to the this criteria, a patient with back pain for more than 3 months and age of onset less than 45 years can be positively diagnosed with axial SpA if has at list one feature of SpA plus either radiographically verified sacroileitis or active inflammation of the sacroiliac joints based on magnetic resonance imaging. The criteria for peripheral SpA performed well in patients presenting with peripheral arthritis, enthesitis and/or dactylitis. MR imaging is the modality of choice for early diagnosis, because of its ability to depict inflammation long before structural bone damage occurs.

Key words: *spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, sacroileitis, classification criteria*

KURS 2¹*Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja*²*Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu***PRIMENA BALNEOTERAPIJE U REUMATSKIM BOLESTIMA**BOJANA STAMENKOVIĆ^{1,2}, JOVAN NEDOVIĆ¹, SONJA STOJANOVIĆ^{1,2},
IVANA ALEKSIĆ¹, JASMINA JOCIĆ¹**Balneologija i balneoterapija - istorijat i razvoj nauke**

Savremena saznanja o značaju prirodnih, balneoloških činilaca u lekovite svrhe, u mnogome prevazilaze empirijska iskustva stečena kroz vekove. Još su 5000 godina p.n.e. Indijci koristili tretmane lekovitom vodom i peloidom u ajuverdsjoj medicini, 3000 godina p.n.e. Sumeri u kozmetologiji, a Egipćani su 4000 godina p.n.e. gradili banjske komplekse oko toplih izvora termomineralne vode. Hipokratove reči sa jasnim značenjem ostaće upamćene, jer ukazuju da je „voda, čini se, na kraju krajeva najbolji lek...“

U antičkoj Grčkoj kupanje u hladnoj vodi, pre nego u mineralnoj, primenjivano je, naročito kod ratnika, sa ciljem čišćenja i iz higijenskih razloga. U doba Rimskog carstva stvarana su rimska kupatila, kao mesto okupljanja društvene elite i bogatih slojeva. Još u to vreme spa tretmani obuhvatali su aplikaciju vode na određene delove tela, imerziju tela u vodu (naročito kod reumatskih u urogenitalnih bolesti) i pijenje velike količine mineralne vode određenog hemijskog sastava i fizičkih svojstava. Rimljani su doprineli da se popularnost balneoterapije proširi i na druge zemlje. Rimske legije su gradile svoja kupatila na termalnim i mineralnim izvorima u kolonijama u Francuskoj, Engleskoj, Nemačkoj, Austriji, Mađarskoj i Bugarskoj. (1) Sa usponom hrišćanstva i padom Rimskog carstva, nastilo je mračno doba, kada je kupanje zvanično zabranjeno- vera i molitve, posvećenost crkvi, bili su daleko važniji od kupanja u termalnoj vodi u medicinske svrhe. Postoji i sada, postojala je i ranije povezanost između duhovnosti i banja, na primer, Lurd u Francuskoj je i lekoviti izvor ali i hodočasnička destinacija. U Velikoj Britaniji rasla je zabrinutost zbog kupanja u toplim vodama zbog širenja bolesti kao što su sifilis, lepra i kuga.

Dolazak renesanse u Evropu bilo je praćeno i većim interesovanjem za balneoterapiju (tretman vodom) u medicinske svrhe, posebno u Italiji, gde su bili poznati sumporasti izvori u Abano termama, kao i kupke u blatu u Lući i Kaldieru. Prvi evropski imenik banja (European Spa Directory) je štampan u listu Venecija 1553. godine, gde je opisano više od 200 banja. Elizabeta I je popularizovala javno kupanje 1571. godine u Velikoj Britaniji da obeshrabri britance da putuju u banje Belgije (2). U doba renesanse spoznata su hemijska i mineralna svojstva voda, kao i efekat temperature vode, a od 18. veka pridaje se i značaj talasoterapiji, kupanju u morskoj vodi u medicinske svrhe. Dva glavna protagonista metodičke primene hidroterapije bili su Vincent Priessnitz, farmer iz Grafenberga i Sebastian Kneipp, bavarski sveštenik, koji su razvili principe balneoterapije (medicinska upotreba termalne vode) i hidroterapije (potapanje tela u termalnu vodu iz terapeutskih razloga) (3) Na kraju 19. veka, vodiči su promovisali širom sveta zdravstvene tretmane putem vazduha i sunca uključujući i odmarališta na Karibima i banje u Severnoj Africi kao i Evropi ili Rusiji. Povećao se entuzijazam za zdravlje i vežbanje među visokom klasom ali i aktivni turizam je postao popularan.

Upotreba lekovite gline (peloida) u narodnoj medicini seže u praistorijsko doba. Podatke da su peloid koristili još Egipćani dobijamo iz papirusa pisanih pre 4000. godine. U Egiptu je Kleopatra koristila peloid da sačuva ten, a faraonovi lekari su koristili peloid za lečenje raznih zapaljenskih procesa. U sklopu lečenja kontraktura zglobova i ženskih bolesti korišćen je, prema Galenu, mulj iz Nila. Mulj se nakon aplikacije, zbog sušenja, izlagao Suncu. U Rimsko doba korišćene su peloidne kupke, pro čemu se raznovrsni peloid mešao sa sumporovitom ili gvožđevitom vodom. Od 16. do 18. veka radilo se na detaljnim uputstvima za primenu peloida, a od 19. veka i treseta za oblaganje i kupanje. U dvadesetom veku aktivno se radilo na izučavanju hemijskih i fizičkih svojstava kao i biološkog delovanja peloida (4).

Balneoterapija svoju ekspanziju kao medicinska metoda doživljava u 19. i 20.veku do danas, obzirom na napredak farmakologije i farmakoterapije, od kada su indikacije za njenu primenu sve jasnije. Danas ovu granu medicine primenjuju ne samo oboleli i starije osobe, već i mlađe osobe, sportisti, koji ovu vrstu terapije koriste za oporavak organizma, odmor i očuvanje zdravlja.

Vekovna empirijska iskustva u dokazivanju efekata prirodnih faktora obogaćena su novom tehnologijom, modernizacijom medicine i farmacije, novim istraživanjima i saznanjima o novim terapijskim mogućnostima. Povezanost balneologije sa drugim medicinskim granama (reumatologija, gastroenterologija, rehabilitacija, pulmologija, kardiologija, dermatologija...) daje mogućnost novim otkrićima sa ciljem definisanja novih, prirodnijih i zdravijih metoda lečenja, a istovremeno vraća poverenje i otklanja predrasude u stare, korisne metode i postupke. Sada je potpuno jasno da je balneoklimatologija kroz milenijume i vekove od empirijske postala značajna naučna medicina (5).

Mehanizmi dejstva balneoloških faktora kod reumatskih bolesti

Prirodne faktore (termomineralne vode, peloide i gasove) u kliničkom smislu je najpravilnije tretirati kao i svaki drugi lek. Dakle, oni imaju svoje indikacije, kontraindikacije, doziraju se individualno a pored željenog, mogu imati i neželjena dejstva.

Efekti prirodnih faktora se mogu podeliti na nespecifične i specifične, opšte i lokalne pri čemu se često nespecifični i specifični efekti ne mogu razlikovati, a još češće će lokalna primena dovesti do opšte reakcije. Poznavanje mehanizama dejstva prirodnih faktora omogućava uspešniju terapijsku primenu time što se optimalizuje terapijski efekat a izbegavaju kontraindikacije i neželjena dejstva.

Efekti prirodnih faktora se mogu podeliti na mehaničke, termičke i hemijske (6) a savremena metodologija registruje i imunološke i hondroprotektivne efekte.

Mehanički efekti nastaju submezijom tela u mineralnoj vodi a realizuju se dejstvom hidrostatskog pritiska na mehanoreceptore sa reakcijom na nivou mikrocirkulacije, hemodinamike (povećana natriureza, povećana diureza, povećan udarni volumen). Smatra se da hidrostatski pritisak potiskuje oko 700 ml krvi iz donjih ekstremiteta u centralni deo krvotoka pri čemu ova centralna hipervolemija preko mehanoreceptora otpočinje seriju adaptivnih reakcija. Značajan je i efekat potiska sa prividnim gubitkom težine tela uz olakšanje pokreta. **Termički efekat** se smatra najvažnijim. Očituje se pojavom hiperemije odnosno vazodilatacije, povećanjem aktivnosti enzimskih sistema, pojačanjem kataboličkih procesa i oslobađanjem biološki aktivnih materija. U kliničkom smislu termički efekat dovodi do smanjenja bola povećavajući prag bola, relaksacije muskulature i povećanja obima pokreta zglobova. Termalni stumulans pokreće seriju neurohormonalnih reakcija. Impulsi sa termoreceptora kože aferentnim putevima dolaze do hipotalamusa odakle se prenose na adenhipofizu što dovodi do povećanog lučenja ACTH sa posledičnim povećanjem lučenja endogenog kortizola. Ovaj se mehanizam smatra najodgovornijim za pozitivan efekat kod balneoterapije inflamatornih artropatija (7). Termalni efekat je odgovoran i za povećano oslobađanje beta endorfina što doprinosi anal-

getskom efektu. *Hemijsko dejstvo* je najteže dokazati i ono se očituje kroz lokalni efekat minerala na koži i resorptivnog, sistemskog efekta. Npr. tokom hidroterapije u radonskoj vodi trajanja 20 min resorbuje se od 0,27-6,4% sadržaja radona (6). Penetracija minerala se povećava dužom ekspozicijom termomineralnoj vodi ili peloidu i višom temperaturom.

Savremena metodologije u novije vreme nalazi i imunološke i hondroprotektivne efekte balneoterapije.

Imunološki efekti se generalno očituju kroz imunosupresivni efekat balneoterapije. Hipertermne mineralne kupke smanjuju broj i aktivnost cirkulišućih T Ly verovatno posredovano preko ACTH i krtizolom. Sumporovite vode suprimiraju produkciju IL-2 i gama interferona. Kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom je dokazano je dokazano značajno smanjenje aktivnosti TNF-alfa, IL-1beta i IL-6 (8). Takođe, primena hidro i peloido terapije redukuje koncentraciju prostaglandina E2 i leukotriena B4, važnih medijatora inflamacije i bola kod bolesnika sa artrozom i fibromijalgijom. *Hondroprotektivni efekat* se dokazuje povećanjem koncentracije nekih faktora rasta kao što je Insulin – like Growth Factor 1 koji stimuliše anaboličke procese u hrskavici (9).

Ipak, osteje još mnogo nejasnoća, posebno u pogledu toga koja termomineralna voda i koji peloid pokazuju relativnu specifičnost u odnosu na pojedinačnu reumatku bolest i koji su najbolji protokoli primene prirodnih faktora da bi se dobili što bolji i trajniji klinički efekti (10).

Dokazi efikasnosti primene balneoterapije u svetu

Mnogobrojne kliničke studije su dokazale povoljne efekte balneoterapije u degenerativnim i inflamatornim reumatskim oboljenjima. Uočeno je značajno poboljšanje fizičkih i mentalnih komponenti kvaliteta života, anksioznosti, depresije, trajanja bola, intenziteta bola i funkcionalne sposobnosti. Terapijski efekti se održavaju i nakon 5 meseci kako u kliničkim tako i u laboratorijskim parametrima. Značajna prednost ove metode lečenja je i odsustvo ozbiljnih neželjenih efekata. Autori iz Sijene 2010. godine su ispitivali kratkoročnu i dugoročnu efikasnost balneoterapije bolesnika sa osteoartritisom kolena. Rezultati potvrđuju da korisni efekti balneoterapije kod pacijenata sa osteoartritisom kolena traju tokom vremena, uz pozitivne efekte na bolnu simptomatologiju i značajno poboljšanje funkcionalnih sposobnosti (11).

Balneoterapija u bolesnika sa zapaljenskim reumatizmom (ZR) treba biti strogo individualna u zavisnosti u prvom redu od stadijuma i aktivnosti bolesti, prethodnog lečenja i opšteg stanja bolesnika. Povoljniji rezultati se postižu kod pacijenata koji su pre banjškog lečenja bili lečeni tracionalnom medikamentoznom terapijom i dovedeni u takozvanu “termalnu fazu”(12).

Da je balneoterapija obolelih od ankilozirajućeg spondilitisa (AS) nezaobilazna terapijska procedura u kombinaciji sa standardnom kineziterapijom, kao i da je superiornija u odnosu na izolovano primenjenu kineziterapiju, pokazalo je istraživanje Altana i sar. (2006). Balneoterapija je sprovedena 21 dan u trajanju od 30 minuta dnevno. Dobijeni rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u korist bolesnika koji su tretirani hidrokineziterapijom u odnosu na grupu tretiranu samo kineziterapijom, a praćeni parametri su BASDAI, intenzitet bola, zdravstveni problem – emocionalni, socijalni i fizički mereni NHP upitnikom (Nottingham Health Profile), stepen fizičke aktivnosti, globalna procena bolesnika i lekara, zamor i poremećaj sna. Poboljšanje je postignuto i u parametrima pokretljivosti lumbalne kičme (modifikovan Schoberov index) i globalna procena bolesnika. [13]

Meta analiza Halla i sar. (2008) ispitivala je efekte hidrokineziterapije na smanjenje bola kod bolesnika sa mišićno-koštanim oboljenjima na osnovu rezultata 19 randomizovanih kontrolisanih studija. U studijama koje su ispitivale bolesnike obolele od reumatoidnog artritisa (RA), rezultati su pokazali da hidrokineziterapija ima pozitivan efekat na smanjenje bola neposredno nakon terapije u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika kod kojih terapija nije sprovedena (14).

Uprkos popularnosti balneoterapije i spa terapije, često se vode diskusije na temu njihove pouzdanosti kao nefarmakoloških mera za lečenje reumatskih bolesti. U većini zemalja Evropske Unije (EU), troškovi banjškog lečenja delimično ili potpuno su regresirani od strane sistema zdravstvenog osiguranja. Ovo je posledica toga što se banjški tretman tradicionalno smatra delom zdravstvenih usluga.

Naša iskustva u primeni balneoterapije u reumatskim bolestima

Termomineralne vode Niške Banje se ubrajaju u homeotermne, oligomineralne, zemnoalkalne i slabo radioaktivne radonske vode, koje se primenjuju u vidu kupki trajanja od 15 do 20 minuta, temperature do 37° C i površinom tela u zavisnosti od stanja kardiovaskularnog sistema. Peloid Niške Banje je pripremljen od radioaktivnog bigra sa izvora. Ima oligomineralna, termička i radioaktivna dejstva, a primenjuje se u vidu obloga temperature od 40-45 stepeni, trajanja procedure 15 minuta (15).

Dugogodišnje je iskustvo lekara Instituta „Niška Banja“ u primeni balneoterapije kod bolesnika sa reumatskim bolestima. Mihajlović D. i saradnici su jos 1972.godine objavili prve rezultate pozitivnog efekta primene balneoterapije kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom, a 1974.godine kod bolesnika sa hroničnom lumbalnom diskopatijom (16). Stanković A. i saradnici su 1987. godine su pokazali pozitivan efekat primene balneoloških faktora Niške Banje u kompleksnom lečenju degenerativnog reumatizma (17). Stamenković B. i saradnici su 2010. godine u svom istraživanju pokazali pozitivan efekat primene balneoterapije kod bolesnika sa osteoartritisom kolena, kako na povećanje funkcionalnog statusa tako i na smanjenje bola. Istraživanja su bila podjednako usmerena kako na degenerativne, tako i na hronične inflamatorne reumatske bolesti.

Stamenković B. i saradnici su 2004. godine ispitivali efekat primene balneoterapije kod 50 bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), tokom stacionarne rehabilitacije prosečnog trajanja 18 dana. Njihovi rezultati su pokazali značajno smanjenje koncentracije proteina akutne faze C-reaktivnog proteina, $\alpha 1$ kiselog glikoproteina i ceruloplazmina u serumu, dok pad brzine sedimentacije nije bio značajan. Primenjena balneoterapija redukovala je i jutarnju ukočenost i intenzitet bola, poboljšala Ritchie zglobni indeks i snagu stiska šake (18) Stojanović S. i sar. 2009. godine su ispitivali uticaj balneofizikalne terapije na aktivnost, funkcionalni kapacitet i kvalitet života 73 bolesnika sa RA tokom hospitalizacije u Klinici za reumatologiju Instituta “Niška Banja”. Dobijeni rezultati pokazali su značajno poboljšanje funkcionalnog kapaciteta (HAQ skor), značajno smanjenje aktivnosti bolesti (DAS28 SE), kao i značajno poboljšanje kvaliteta života procenjeno skalom QOL-RA. (19).. Termomineralna voda Niške Banje u kombinaciji sa mineralnim blatom, smatra se optimalnom za lečenje bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom. Nedović J. i sar. 2009. godine su ispitali efekte prirodnih faktora Niške Banje kao dela kompleksnog lečenja na indekse mobilnosti vertebralne kičme kod 40 bolesnika sa AS Pacijenti su lečeni hidro- i peloido-terapijom u proseku od 17.23 ± 2.71 dan. Zaključeno je da primena prirodnih faktora Niške Banje tokom kompleksnog lečenja pacijenata sa AS dovodi do objektivnog povećanja mobilnosti kičme (20).

Balneoterapija ima značajno mesto i predstavlja sastavni deo multimodalnog lečenja obolelih od reumatskih bolesti. Većina reumatskih oboljenja je pokazala dobar odgovor na balneoterapiju, a dalji razvoj molekularne medicine će pomoći u evaluaciji njenog korisnog efekta na sistemskom, humoralnom.

Literatura

1. A van Tubergen, S van der Linden. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:273–275.
2. Porter R. The medical history of waters and spas. Introduction. *Med Hist Suppl* 1990;10:vii-xii
3. Wijk R. From the old towards the new Kneipp-cure [in Dutch]. *Integraal* 1989;4:36–8.
4. Celso Gomes , Maria Isabel Carretero , Manuel Pozo , Francisco Maraver, Pedro Cantista, Francisco Armijo, José Luis Legido , Frederico Teixeira , Michel Rautureau , Rafael Delgado . Peloids and pelotherapy: Historical evolution, classification and glossary. *Applied Clay Science* 75–76 (2013) 28–38.
5. Balneoklimatologija od empirije do nauke. Jovanović T. *Balneoclimatologia, Supplement II*, 1996. 9-14.
6. Balneološki činiooci u reumatskim obolenjeima, Stanković A. *Balneoclimatologia, Supplement II*, 1992. 11-22.
7. Kuczera M, Kokot F. The influence of SPA therapy on endocrine system. Stress reaction hormones. *Pol Arch Med Wewn.* 1996;95:11-20.
8. Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:397-402.
9. Bellometti S, Cecchettin M, Galzigna L. Mud-pack therapy in osteoarthritis changes levels of chondrocytes markers. *Clin Chim Acta.* 1997;268:101-106.
10. Fioranti A. Chelleschi S. Tent S. Mechanisms of action of Balneotherapy in rheumatic diseases: The scientific evidence. *Cad Natural Terap Complem* 2014;Vol.3.No5:63-70.
11. Fioravanti A, Iacoponi F, Bellisai B, et al. Short- and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 125– 32.
12. Dimić A., Balneoterapija u reumatologiji. *Acta Rheumatologica Belgradensia*, 2011; 41 (Sapl. I): 32-38.
13. Altan L., BingoI U., Aslan M et al.: The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J. Reumatol.* 2006.; 35(4):283-289.
14. Hall J., Swinkels A., et al. Does Aquatic Exercise Relieve Pain in adults with musculoskeletal Disease. A systemic Review and Meta-Analiysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med. Rehabil.* 2008.; 89:873-883.
15. Mihajlović D., Stanković A., Marković Z. i sar. Dejstvo prirodnih faktora u prevenciji, lečenju i rehabilitaciji reumatskih bolesnika, Klinička studija, Medicinski fakultet, Niš, 1989.
16. Mihajlović D., Koković D.: Balneoterapija ankilozantnog spondilitisa. Zbornik radova Ankilozirajuća oboljenja kičmenog stuba. Zavod za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i srčanih bolesti, 1972; Niška Banja, 143-7.
17. Stanković A. i sar.: Primena balneoloških faktora Niške Banje u kompleksnom lečenju degenerativnog reumatizma. Jugoslovenski balneo-klimatološki kongres sa međunarodnim učešćem. Zbornik uvodnih referata i rezimea. 1987; 75.
18. Stamenković B., Stanković A., Stojanović S. C reaktive protein-marker disease activity in rheumatoid arthritis during balneotherapy. *Health resort medicine in 2nd Millennium*, I.S.M.H. Verlag, Matz. 2004;135-136, ISBN 3-934043-05-4.
19. Stojanović S., Dimić A., Stamenković B., i sar. Uticaj balneofizikalne terapije na aktivnost, funkcionalni kapacitet, kvalitet života kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom *Srp Arh Celok Lek.* Mar-Apr; 2009;137:171-174.
20. Nedović J, Stamenković B, Stojanović S, i sar. Efekti prirodnih faktora Niške Banje na indekse pokretljivosti kičmenog stuba kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, *Srp Arh Celok Lek.* Mar-Apr;2009; 137(3-4):175-178.





HUMIRA

adalimumab

destination you



abbvie

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

ADSHUR170127

**IMATE LI
BOLOVE
U LEĐIMA
DUŽE OD
3 MESECA?**

www.neboluuledjima.rs

**NE
ZAPOSTAVLJAJTE
BOL U LEĐIMA**

Inicijativa se sprovodi u saradnji sa Udruženjem reumatologa Srbije (UReS) i Udruženjem obolelih od reumatskih bolesti (ORS), uz podršku kompanije Abbvie.

**YPeC
RAS**

ORS
Udruženje obolelih od
reumatskih bolesti Srbije

jednom
mesečno



Simponi[®]
golimumab

RHEU-1228642-0000



INVENTING FOR LIFE

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

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.



Roche d.o.o. • Milutina Milankovića 11a • 11070 Beograd • Telefon: 011 2022800, Fax: 011 2607 270



Doing now what patients need next



CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 47. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 128 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



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